

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年5月1日 (01.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/035624 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 215/38, 401/06, 401/12, 405/12, 409/12, 471/04, A61K 31/47, 31/4709, 31/496, 31/5377, 31/55, A61P 3/04, 5/04, 25/22, 25/24, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/11045

(22) 国際出願日: 2002年10月24日 (24.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-3279242001年10月25日 (25.10.2001) JP
特願2002-163239 2002年6月4日 (04.06.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石原 雄二 (ISHIHARA, Yuji) [JP/JP]; 〒664-0874 兵庫県 伊丹市 山田3丁目3番8号 Hyogo (JP). 鎌田 信 (KAMATA, Makoto) [JP/JP]; 〒563-0025 大阪府 池田市 城南3丁目5番21-406 Osaka (JP). 竹河 志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒662-0976 兵庫県 西宮

市 宮西町12番8-508号 Hyogo (JP). 鈴木 伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒562-0001 大阪府 箕面市 箕面4丁目16番61号 Osaka (JP). 加藤 浩紀 (KATO, Koki) [JP/JP]; 〒655-0002 兵庫県 神戸市 垂水区 小東山1丁目2番地11号棟303号 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

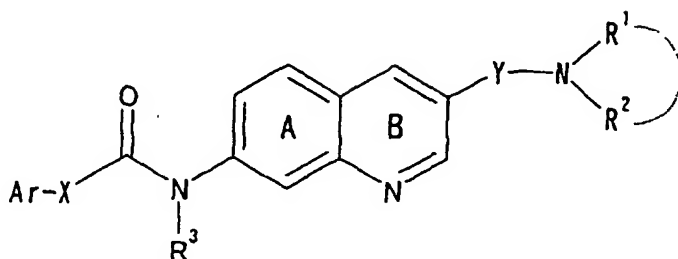
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: QUINOLINE COMPOUND

(54) 発明の名称: キノリン化合物



(I)

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) [wherein Ar represents an optionally substituted cyclic group; X represents a bond or a spacer having a C₁₋₆ main chain; R¹ and R² are the same or different and each represents hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group or R¹ and R² may form an optionally substituted nitrogenous heterocycle in cooperation with the adjacent nitrogen atom; Y represents an optionally substituted divalent hydrocarbon group (excluding CO); R³ represents hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group; and ring A and ring B each may have other substituent(s), and when ring B has another substituent, then this substituent may be bonded to R¹ to form a ring]; a salt of the compound; or a prodrug of any of these. They have antagonistic activity against a melanin-concentrating hormone and hence are useful as an obesity preventive/remedy, etc.

[続葉有]

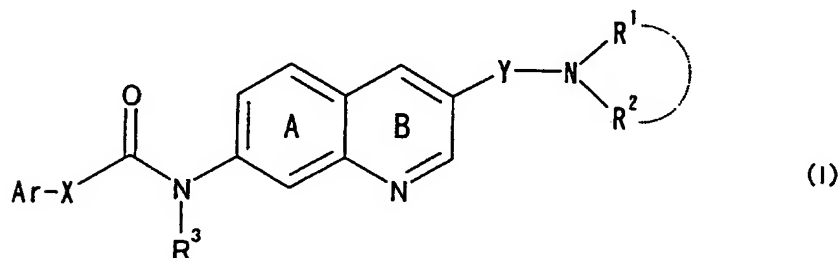


— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

メラニン凝集ホルモン拮抗作用を有し、肥満症の予防・治療剤などとして有用な、式



〔式中、Ar は置換基を有していてもよい環状基を；

Xは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく；

Yは置換基を有していてもよい2価の炭化水素基（COを除く）を；

R³は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し；

環Aおよび環Bはさらに置換基を有していてもよい。また、環Bがさらなる置換基を有するとき、該置換基はR¹と結合して環を形成してもよい。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを提供する。

明 細 書

キノリン化合物

5 技術分野

本発明は、メラニン凝集ホルモン（以下、MCH と略記することもある）拮抗作用を有し、肥満症の予防・治療剤などとして有用なキノリン化合物に関する。

10 背景技術

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

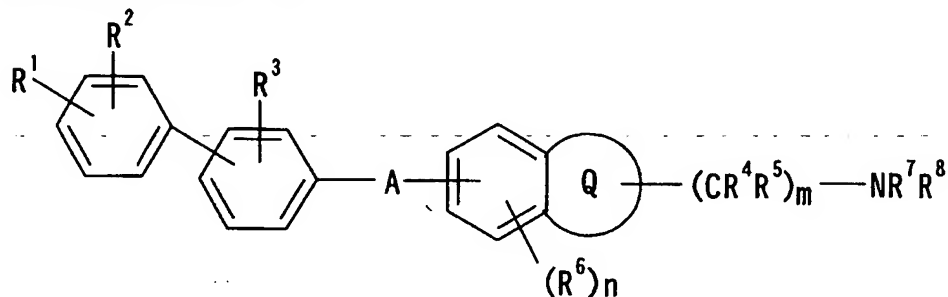
20 そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモンは、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている [ネイチャー (Nature)、396 巻、670 頁、1998 年]。これらのことから、MCH 拮

抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されている。

一方、縮合複素環化合物としては、下記の化合物が知られている。

1) W095/32967 には、5HT1D アンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式



5

[式中、Aは、Rが水素またはC₁₋₆アルキルであるCONR；

Qは酸素、窒素または硫黄から選択される1ないし3個のヘテロ原子を含む
所望により置換されていてもよい5ないし7員の複素環；

R¹は水素、ハロゲンなど；

10 R²およびR³は独立して水素、ハロゲンなど；

R⁴およびR⁵は独立して水素またはC₁₋₆アルキル；

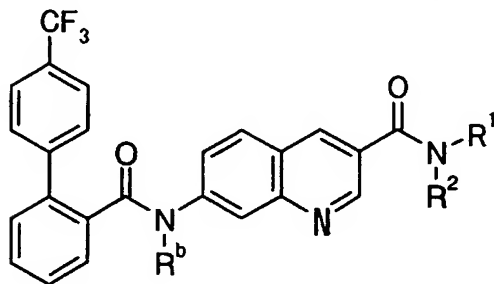
R⁶はハロゲン、ヒドロキシなど；

R⁷およびR⁸は独立して水素、C₁₋₆アルキルなど；

mは0ないし4；

15 nは0、1または2である]で示される化合物またはその塩が記載されている。

2) 特開 2001/139555 には、アポタンパク質Bの分泌を阻害し、アテローム性硬化症などの治療に有用な、式



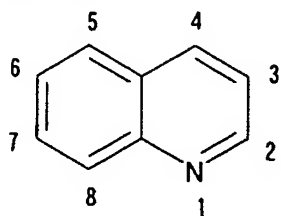
20 [式中、R^bは水素またはC₁₋₈アルキル；R¹およびR²は水素、C₁₋₈アルキル

などである] で示される化合物が記載されている。

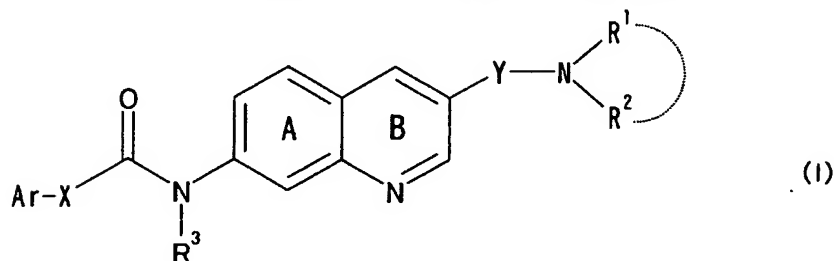
発明の開示

メラニン凝集ホルモン拮抗作用を有し、肥満症の予防・治療剤などとして
5 有用な化合物の開発が切望されている。

本発明者らは MCH 拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式



で示されるキノリン環の 3 位と 7 位に特定の置換基を有する、式



10

[式中、Ar は置換基を有していてもよい環状基を；

X は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを示し；

R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有してい

15 てもよい含窒素複素環を形成してもよく；

Y は置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基 (CO を除く) を；

R³ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し；

環 A および環 B はさらに置換基を有していてもよい。また、環 B がさらなる置換基を有するとき、該置換基は R¹ と結合して環を形成してもよい。] で表

20 される化合物またはその塩 [以下、化合物 (I) と略記することがある] が優れた MCH 拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 1) 化合物 (I) またはそのプロドラッグ ;
- 2) X が結合手であり、環 B がさらに有していてもよい置換基が R¹ と結合しない化合物 (I) ;
- 5 3) Ar が式 : Ar²-Ar¹- (式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を、Ar² は置換基を有していてもよい芳香環基を示す) で示される基である化合物 (I) ;
- 4) Ar¹ で示される環状基がフェニル、5 または 6 員芳香族複素環基、または 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基である前記 3) 記載の化合物 ;
- 10 5) Ar² で示される芳香環基がフェニル、または 5 または 6 員芳香族複素環基である前記 3) 記載の化合物 ;
- 6) X が結合手である化合物 (I) ;
- 7) R¹ と R² とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する化合物 (I) ;
- 15 8) 含窒素複素環がアゼチジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、1,3-チアゾリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたは 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンである前記 7) 記載の化合物 ;
- 20 9) Y が C₁₋₃ アルキレンである化合物 (I) ;
- 10) R³ が水素原子である化合物 (I) ;
- 11) 環 A および環 B がさらに有していてもよい置換基がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルまたはハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシである化合物 (I) ;
- 25 12) 4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
6-(4-メトキシフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリ

- ニル]ニコチンアミド；
- 3-フルオロ-4'-メトキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリ
ニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
5 ノリニル]ベンズアミド；
- N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-(2-オキソペンチ
ル)ベンズアミド；またはこれらの塩である化合物（I）；
- 1 3）化合物（I）を含有してなる医薬組成物；
- 1 4）メラニン凝集ホルモン拮抗剤である前記 1 3）記載の組成物；
- 10 1 5）メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記 1 3）
記載の組成物；
- 1 6）肥満症の予防・治療剤である前記 1 3）記載の組成物；
- 1 7）摂食抑制剤である前記 1 3）記載の組成物；
- 1 8）うつ病の予防・治療剤である前記 1 3）記載の組成物；
- 15 1 9）不安症の予防・治療剤である前記 1 3）記載の組成物；
- 2 0）化合物（I）と、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、関節炎治療薬、抗
不安薬および抗うつ薬から選ばれる少なくとも 1 種以上とを組み合わせるな
る医薬；
- 2 1）メラニン凝集ホルモン拮抗剤を製造するための、化合物（I）もしく
20 はその塩またはそのプロドラッグの使用；
- 2 2）哺乳動物に化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグの有
効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモ
ン受容体拮抗方法；
- 2 3）メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療薬を製造するた
め、化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；
- 25 2 4）哺乳動物に化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグの有
効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモ
ンに起因する疾患の予防または治療方法；
- 2 5）肥満症の予防・治療薬を製造するための、化合物（I）もしくはその

塩またはそのプロドラッグの使用；

26) 哺乳動物に化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法；

5 27) 摂食抑制剤を製造するための、化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；

28) 哺乳動物に化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における摂食抑制方法；

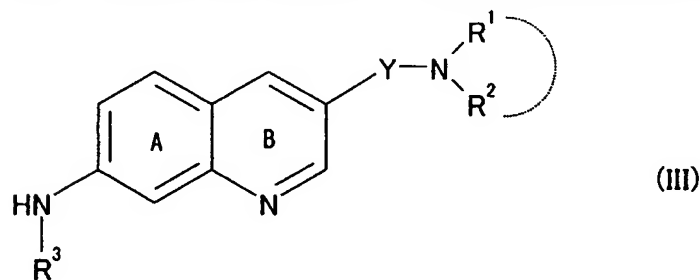
29) うつ病の予防・治療薬を製造するための、化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；

30) 哺乳動物に化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるうつ病の予防または治療方法；

31) 不安症の予防・治療薬を製造するための、化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；

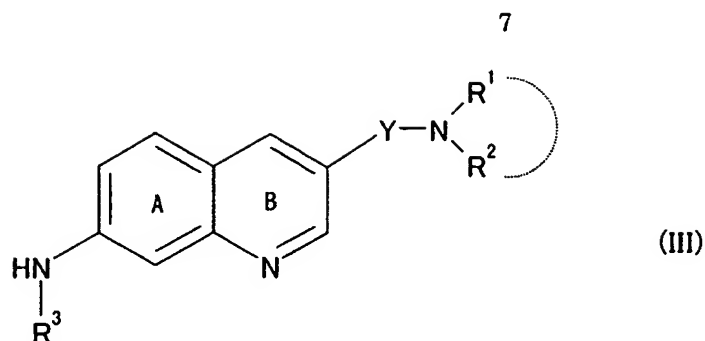
32) 哺乳動物に化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における不安症の予防または治療方法；

33) 式： $\text{Ar}-\text{X}-\text{COOH}$ [式中、Ar および X は前記 1] 記載と同意義を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそれらの反応性誘導体と、式



[式中の記号は前記 1] 記載と同意義を示す] で表される化合物もしくはその塩とを反応させることを特徴とする、化合物 (I) もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法；

25 34) 式



〔式中の記号は前記 1) 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩；などに関する。

- 5 Ar で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、「芳香族基」としては、単環式芳香族基および縮合多環式芳香族基が挙げられる。

- 10 該単環式芳香族基としては、例えばフェニル、5 または 6 員芳香族複素環基が挙げられる。

「5 または 6 員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1~3 個)を含む 5 または 6 員芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニルなどが挙げられる。

- 「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または 3-チエニル、
 20 2-, 3-または 4-ピリジル、2-または 3-フリル、2-, 4-または 5-チアゾリル、2-, 4-または 5-オキサゾリル、1-, 3-または 4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-, 4-または 5-ピリミジニル、1-, 2-または 3-ピロリル、1-, 2-または 4-イミダゾリル、3-または 4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 4-
 25 -オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

「縮合多環式芳香族基」は、好ましくは 2 ないし 4 環式、さらに好ましくは 2 または 3 環式の芳香族基である。該「縮合多環式芳香族基」としては、例えば縮合多環式芳香族炭化水素基、縮合多環式芳香族複素環基などが挙げられる。

- 5 該「縮合多環式芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数 9 ないし 14 の縮合多環式 (2 または 3 環式) 芳香族炭化水素基 (例、ナフタレニル、インデニル、フルオレニル、アントラセニルなど) などが挙げられる。

- 該「縮合多環式芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上 (例えば、1
10 ~4 個) を含む 9 ないし 14 員、好ましくは 9 または 10 員の縮合多環式芳香族複素環基などが挙げられる。「縮合多環式芳香族複素環基」は、さらに好ましくは 10 員縮合多環式芳香族複素環基である。

- 「縮合多環式芳香族複素環基」の具体例としては、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、
15 ベンズイソチアゾリル、ナフト [2,3-b] チオフェニル、イソキノリル、キノリル、インドリル、キノキサリニル、フェナントリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、アクリジニル、フェナジニル、フタルイミド、チオキサントニルなどが挙げられる。

- 20 「縮合多環式芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル；2-ナフチル；2-，3-，4-，5-または 8-キノリル；1-，3-，4-，5-，6-，7-または 8-イソキノリル；1-，2-，3-，4-，5-，6-または 7-インドリル；1-，2-，4-または 5-イソインドリル；1-，5-または 6-フタラジニル；2-，3-または 5-キノキサリニル；2-，3-，4-，5-または 6-ベンゾチエニル；2-，3-，4-
25 -，5-または 6-ベンゾフラニル；2-，4-，5-または 6-ベンゾチアゾリル；1-，2-，4-，5-または 6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

 「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニルなどが挙げられる。

 ここで、 C_{3-8} シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロ

ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

C₃₋₈シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。

該「単環式非芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~3個)を含む5ないし8員の単環式非芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサメチレンイミニル、ジオキサニルなどが挙げられる。

「縮合多環式非芳香族複素環基」は、好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式の非芳香族複素環基である。該「縮合多環式非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソチアゾリル、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒ

ドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ-β-カルボ
リニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒ
ドロチオキサントニル、ジヒドロベンゾピラニル、テトラヒドロベンズオキ
セピニルなどが挙げられる。

- 5 Ar で示される「環状基」は、好ましくは、フェニル、5 または 6 員芳香族
複素環基、5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基などであり、さらに好まし
くはフェニル、ピリジル、ピペリジニルなどである。

- Ar で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と
しては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃
10 アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニト
ロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁₀ アルキル、ヒドロキシ-C₁
-₁₀ アルキル(例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル)、C₆₋₁₄ アリール
オキシ-C₁₋₆ アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C₁₋₆ アルキル-C₆₋₁
4 アリール-C₂₋₆ アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン
15 化されていてもよい C₁₋₁₀ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁₀
アルキルチオ、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル、ヒドロキシ、
置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ、置換基を有していてもよ
い C₇₋₁₉ アラルキルオキシ、アミノ、アミノ-C₁₋₁₀ アルキル(例、アミノメ
チル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノーまたはジ
20 -C₁₋₁₀ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、
イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ
プロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノーまたは
ジ-C₁₋₁₀ アルキルアミノ-C₁₋₆ アルキル(例、メチルアミノメチル、エチル
アミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチル
25 アミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピル
アミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、
置換基を有していてもよい芳香環基、置換基を有していてもよい非芳香環基、
置換基を有していてもよい C₃₋₆ シクロアルキル-C₁₋₆ アルキル、置換基を
有していてもよい C₃₋₆ シクロアルキル-C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ

-C₁₋₆ アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アシル-C₁₋₆ アルキル、アシルアミノ-C₁₋₆ アルキル、アシルオキシ-C₁₋₆ アルキルなどが挙げられる。

Ar で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に 1
5 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよい。また、置換基数が 2 個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁₀ アルキル」としては、例えば、1
ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭
素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₁₀ アルキル(例、メチル、エチル、
10 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、
ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど)が挙げられ
る。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロ
ロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2,2,2-トリフ
ルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロ
15 ピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec
-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-
トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル、ヘプチル、
オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁₀ アルコキシ」としては、例えば、
20 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、
臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₁₀ アルコキシ(例、メトキシ、エ
トキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチ
ルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなど)などが挙げら
れる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフル
25 オロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソ
プロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec
-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプ
チルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなどが挙げられ
る。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-10} アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「 C_{7-19} アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」における「 C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」としては、前記 Ar として例示した「芳香族基」が挙げられる。該「芳香環基」は、好ましくは、フェニル、ナフチル、5または6員芳香族複素環基、9または10員の縮合多環式芳香族複素環基などであり、さらに好ましくは、フェニル、5または6員芳香族複素環基などである。なかでも、フェニル、ピリジルなど

が好ましい。

前記「置換基を有していてもよい非芳香環基」における「非芳香環基」としては、前記 Ar として例示した「非芳香族環状炭化水素基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。該「非芳香環基」は、好ましくは、C₃₋₈シクロアルキル、5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基などであり、さらに好ましくはシクロヘキシルなどである。

前記「置換基を有していてもよい C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキル」における「C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキル」としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ」における「C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ」としては、例えばシクロプロピルメトキシ、シクロプロピルエトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロブチルエトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロペンチルエトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロヘキシルプロポキシなどが挙げられる。

前記「C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ」としては、例えばメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシなどが挙げられる。

前記した「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉アラルキル」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい芳香環基」、「置換基を有していてもよい非芳香環基」、「置換基を有していてもよい C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキル」および「置換基を有していてもよい C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁₀アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₁₀アルキル(例、ヒドロキ

- シメチル、ヒドロキシエチル)、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ- C_{1-10} アルキル (例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル (例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、5 ないし 6 員複素環カルボニル、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、5 ないし 6 員複素環カルバモイル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル (例、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピルなど)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル (例、メチルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエチル、メチルカルバモイルプロピル、ジメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルプロピル、エチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルエチル、エチルカルバモイルプロピル、ジエチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルエチル、ジエチルカルバモイルプロピルなど)、5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル、5 ないし 6 員複素環カルバモイル- C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、メト

- キシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロボキシカルボキサミド、
ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチル
スルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボ
5 ニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-
カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキ
シ、プロボキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-
またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオ
キシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチル
カルバモイルオキシなど)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル
10 - C_{1-6} アルコキシ(例、メチルカルバモイルメトキシ、エチルカルバモイル
メトキシ、ジメチルカルバモイルメトキシ、ジエチルカルバモイルメトキシ
など)、5 ないし 6 員非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、ピペリジニルな
ど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1
ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても
15 異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル」、「ハロゲン化
されていてもよい C_{1-10} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10}
アルキルチオ」としては、それぞれ前記 Ar で示される「置換基を有してい
てもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 20 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例え
ば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩
素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロ
プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げ
られる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、
25 シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロ
シクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」としては、
例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、
塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、

アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイル、3-メチルブ
タノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例とし
ては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ト
リクロロアセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイル、3-
5 メチルブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

前記「5 ないし 6 員複素環カルボニル」および「5 ないし 6 員複素環カルボ
ニル-C₁₋₆アルキル」における「5 ないし 6 員複素環カルボニル」としては、
例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-
フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-
10 ピロリジニルカルボニルなどが挙げられる。

該「5 ないし 6 員複素環カルボニル-C₁₋₆アルキル」としては、例えばモ
ルホリノカルボニルメチル、モルホリノカルボニルエチル、モルホリノカル
ボニルプロピル、ピペリジノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルエチ
ル、ピペリジノカルボニルプロピル、1-ピロリジニルカルボニルメチル、1-
15 ピロリジニルカルボニルエチル、1-ピロリジニルカルボニルプロピルなどが
挙げられる。

前記「5 ないし 6 員複素環カルバモイル」および「5 ないし 6 員複素環カル
バモイル-C₁₋₆アルキル」における「5 ないし 6 員複素環カルバモイル」と
しては、例えばモルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、1-ピロ
20 リジニルカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイ
ル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカル
バモイルなどが挙げられる。

該「5 ないし 6 員複素環カルバモイル-C₁₋₆アルキル」としては、例えば
モルホリノカルバモイルメチル、モルホリノカルバモイルエチル、モルホリ
25 ノカルバモイルプロピル、ピペリジノカルバモイルメチル、ピペリジノカル
バモイルエチル、ピペリジノカルバモイルプロピル、1-ピロリジニルカルバ
モイルメチル、1-ピロリジニルカルバモイルエチル、1-ピロリジニルカルバ
モイルプロピルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキルスルホニル」としては、

例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

- 10 前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

前記「アシル」としては、例えば、式： $-CO-R^4$ 、 $-CO-OR^4$ 、 $-CO-NR^4R^5$ 、 $-CS-NR^4R^5$ 、 $-SO_2-R^{4a}$ 、 $-SO-R^{4a}$ 、 $-PO(-OR^4)-OR^5$ または $-PO_2-R^{4a}$ 〔式中、 R^4 は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基； R^{4a} は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基； R^5 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示し； R^4 と R^5 とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表されるアシルなどが挙げられる。

- 25 R^4 または R^{4a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル-アルキルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数 1 ないし 19 個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。また、上記シクロアルキルおよびシクロアルキル-アルキルにおけるシクロアルキルはベン

ゼン環と縮合していてもよい。

- a) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；
- b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル
5 など)；
- c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；
- d) ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)；
- e) C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-イン
10 デニル、2-アンスリルなど)；
- f) C_{7-19} アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル
15 など)；
- g) ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル(例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルプロピルなど)。

「炭化水素基」は、好ましくは C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-19}
20 アラルキル、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルなどである。

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、
例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキ
レンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シ
25 アノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン化されてい
てもよい C_{1-10} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-10}
アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソブ
ロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピ
ルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキ

- シ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{7-11} アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。
- 25 ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ」としては、それぞれ前記 Ar で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」および「ハ

ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における
5 「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式または2環式芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-,3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-,4-または5-チアゾリル；2-,4-または5-オキサゾリル；
10 1-,3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-,4-または5-ピリミジニル；1-,2-または3-ピロリル；1-,2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

20 前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」における「 C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」における「 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」における「 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオ

キシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチル
オキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニル
エチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェ
ニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなどが
5 挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」におけ
る「5ないし6員複素環カルボニル」としては、前記「置換基を有していても
よいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられ
る。

10 前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールーカルバモイル」におけ
る「C₆₋₁₄アリールーカルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモ
イル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられ
る。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」にお
ける「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、前記「置換基を有してい
てもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用い
られる。

前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニル」における「C₆₋₁₄
アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナ
フチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニルオキシ」に
おける「C₆₋₁₄アリールーカルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイ
ルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールーカルバモイルオキシ」
25 における「C₆₋₁₄アリールーカルバモイルオキシ」としては、例えば、フェ
ニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニルオキシ」
における「5ないし6員複素環カルボニルオキシ」としては、例えば、ニコチ
ノイルオキシ、イソニコチノイルオキシ、2-テノイルオキシ、3-テノイル

オキシ、2-フロイルオキシ、3-フロイルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、ピロリジン-1-イルカルボニルオキシなどが挙げられる。

前記した「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R^4 または R^{4a} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2または3環式)複素環基、好ましくは(i)芳香族複素環基、(ii)5ないし10員非芳香族複素環基または(iii)7ないし10員複素架橋環基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベン

ズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチア
ゾリル、ナフト[2,3-b]チオフェニル、フェノキサチニル、インドリル、
イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキ
ノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナ
5 ゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリ
ジニル、アクリジニル、フェナジンフェノチアジニル、フェノキサジニル、
フタルイミドなどの芳香族複素環基、またはこれらの基が1ないし複数個(好
ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された基
などが挙げられる。

10 「5ないし10員非芳香族複素環基」としては、例えば、2-または3-ピロ
リル、ピロリジニル、2-または3-イミダゾリニル、2-オキサゾリニル、オ
キサゾリジニル、2-または3-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、2-チアゾリ
ニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサメチレンイミニル、モルホリニ
ル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

15 「7ないし10員複素架橋環基」としては、例えば、キヌクリジニル、7-ア
ザピシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。

該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子およ
び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単
環式または2環式)複素環基であり、その具体例としては、2-または3-チエ
20 ニル；2-,3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-,4-または5
-チアゾリル；2-,4-または5-オキサゾリル；1-,3-または4-ピラゾリ
ル；2-ピラジニル；2-,4-または5-ピリミジニル；1-,2-または3-ピ
ロリル；1-,2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-
イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イ
25 ル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；2-,3-,4-,5-または8-キノリ
ル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5
-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5
-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4
-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾチエニ

ル；2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル；1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基；例えば、1-, 2-または3-ピロリジニル；1-, 2-, 4-または5-イミダゾリジニル；2-または4-イミダゾリニル；2-, 3-または4-ピラゾリジニル；ピペリジノ；2-, 3-または4-ピペリジル；1-または2-ピペラジニル；モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であつても異なつていてもよい。

R⁵で示される「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

R⁴とR⁵とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であつても異なつていてもよい。

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイル、3-メチルブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキ

- シカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル (例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、テトラヒドロフロイルなど)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル (例、ピリジルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニルなど)、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、シクロプロピルメチルカルボニル、シクロプロピルエチルカルボニル、シクロペンチルメチルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニルなど) などである。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有して

もよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」、「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」としては、前記 R^4 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」
 5 における「置換基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル」および「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-カルボニル」における置換基としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、
 10 例えば 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であつても異なつてもよい。

前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で 1 ないし 2 個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^6-COR^7$ 、 $-NR^6-COOR^{7a}$ 、 $-NR^6-SO_2R^{7a}$ 、 $-NR^6-CONR^{7a}R^{7b}$ 、 $-NR^6-PO(-OR^7)-OR^{7b}$ または $-NR^6-PO_2-R^7$ [式中、 R^6 は水素原子または C_{1-6} アルキル； R^7 は前記 R^4 と同意義； R^{7a} は前記 R^4 と同意義； R^{7b} は R^5 と同意義を示す] で表されるアシルアミノなどが挙げられる。
 15

R^6 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^5 として例示したものが挙げられる。

20 該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、プロピルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミド、ブチルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミド、プロパノイルメチルフェニルカルボキサミドなど）、 $N-$ （置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル）- $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、 $N-4$ -メトキシベンゾイル- N -メチルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミドなど）、
 25

- 置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド（例、ベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノ-カルボニルアミノ（例、フェニルアミノカルボニルアミノなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ（例、4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど）などである。

- ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド」、「N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノ-カルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^8$ 、 $-O-COOR^8$ 、 $-O-CONHR^8$ 、 $-O-PO(OH)-OR^8$ または $-O-PO_2-R^8$ [式中、 R^8 は前記 R^4 と同意義を示す] で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

- 該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、4-メトキシベンゾイルオキシなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシ

カルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、
5 ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」、
「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」における
10 「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「アシル- C_{1-6} アルキル」、「アシルアミノ- C_{1-6} アルキル」および
15 「アシルオキシ- C_{1-6} アルキル」としては、それぞれ、前記「アシル」、「アシルアミノ」または「アシルオキシ」で置換された C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。

Ar で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、
20 好ましくは、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、置換基を有していてもよい芳香環基、置換基を有していてもよい非芳香環基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、
25 置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ、アシル、アシル- C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ、アシルアミノ、アシルオキシなどである。

Ar で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、さらに好ましくは、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁₀アルキル、置換基を有していてもよい芳香環基、置換基を有していてもよい非芳香環基、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁₀アルコキシ、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄アリールオキシ、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉アラルキルオキシ、置換基を有していてもよい C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ、アシル、アシル-C₁₋₆アルキルなどである。

10 Ar は、好ましくは、式：Ar²-Ar¹- (式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を、Ar²は置換基を有していてもよい芳香環基を示す) で示される基である。

ここで、Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、前記 Ar として例示した「芳香族基」、「非芳香族環状炭化水素基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。該「環状基」は、好ましくは、フェニル、5 または 6 員芳香族複素環基、5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基などであり、さらに好ましくはフェニル、ピリジル、ピペリジニルなどである。

Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、前記 Ar における置換基として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 4 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。また、置換基数が 2 個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。該置換基は、好ましくはハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル(好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど)などである。

Ar²で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」としては、前記 Ar で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。該「芳香環基」は、好ましくは、フェニル、ナフチル、5 または 6 員芳香族複素環基、9 または 10 員の縮合多環式芳香族複

素環基などであり、さらに好ましくは、フェニル、5 または 6 員芳香族複素環基などである。なかでも、フェニル、ピリジルなどが好ましい。該「芳香環基」は、置換可能な位置に、例えば 1 ないし 4 個、好ましくは 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい、このような置換基としては、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシ、トリフルオロメトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (好ましくは、メチルチオなど)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ (好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (好ましくは、アセチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくは、イソプロピルカルボキサミドなど) などが好ましい。

前記した式: Ar^2-Ar^1- (式中の記号は前記と同意義を示す) で示される基の具体例としては、1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、2-, 3- または 4- ビフェニル; 3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 4-フェニルチアゾール-2-イル; 4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル; 4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 5-フェニル-イソチアゾール-4-イル; 5-フェニルオキサゾール-2-イル; 4-(2-チエニル)フェニル; 4-(3-チエニル)フェニル; 3-(3-ピリジル)フェニル; 4-(3-ピリジル)フェニル; 6-フェニル-3-ピリジル; 5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル; 4-(2-ナフチル)フェニル; 4-(2-ベンゾフラニル)フェニル; 4, 4'-テルフェニル; 5-フェニル-2-ピリジル; 2-フェニル-5-ピリミジニル; 4-(4-ピリジル)フェニル; 2-フェニル-1, 3-

- オキサゾール-5-イル; 2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾール-5-イル;
3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル; 5-フェニル-2-フリル; 4-
(2-フリル)フェニル; 4-(3-フリル)フェニル; 4-(2-ベンゾチエニル)フ
エニル; 4-フェニル-1-ピロリジニルなどが挙げられる。これらのなかで
- 5 も、2-,3-または4-ビフェニリル; 4-(2-チエニル)フェニル; 4-(3-チ
エニル)フェニル; 4-(2-フリル)フェニル; 4-(3-フリル)フェニル; 6-
フェニル-3-ピリジル; 5-フェニル-2-ピリジル; 4-(2-ナフチル)フ
エニル; 4-(2-ベンゾフラニル)フェニル; 4-(2-ベンゾチエニル)フェニ
ルなどが好ましい。
- 10 ここで、置換基の好適な例としては、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、
塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは、メチ
ル、トリフルオロメチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6}
アルコキシ(好ましくは、メトキシ、トリフルオロメトキシなど)、ハロゲ
ン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ(好ましくは、メチルチオなど)、
- 15 C_{1-3} アルキレンジオキシ(好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキ
シなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(好まし
くは、アセチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボ
キサミド(好ましくは、イソプロピルカルボキサミドなど)などが挙げられ
る。
- 20 これら置換基のなかでも、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)、
ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは、メチル、トリフル
オロメチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(好
ましくは、メトキシ、トリフルオロメトキシなど)、ハロゲン化されていて
もよい C_{1-6} アルキルチオ(好ましくは、メチルチオなど)、 C_{1-3} アルキレ
ンジオキシ(好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ハ
25 ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(好ましくは、アセチ
ルなど)などが好ましい。
- Arの好適な例としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素な
ど)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシな

- ど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシなど)、置換基を有して
- 5 いてもよい C_{6-14} アリールオキシ (好ましくはフェノキシ)、置換基 (好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシなど) を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ (好ましくはベンジルオキシ)、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル (好ましくはシクロプロピルメチル)、置換基を有していてもよい C_{3-6}
- 10 シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ (好ましくはシクロプロピルメトキシ)、アシル[好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル (例、ブチルスルホニルなど) など]、アシル- C_{1-6} アルキル [好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボ
- 15 ニル- C_{1-6} アルキル (例、プロパノイルメチル、プロパノイルエチル、2-メチルプロパノイルメチル、ブタノイルメチル、3-メチルブタノイルメチル、ペンタノイルメチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキル (例、プロピルスルホニルメチル、ブチルスルホニルメチルなど)、 C_{6-14} アリール-カルボニル- C_{1-6} アルキル (例、ベンゾイルメチルなど)、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル- C_{1-6} アルキル (例、シクロプロピルカルボニルメチル、シクロブチルカルボニルメチルなど)、5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル (例、テトラヒドロフロイルメチルなど) など]、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ (好ましくはメトキシメトキシ、エトキシエトキシ)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ (好ましくはメチルチオ、ブチルチオなど)、アシルアミ
- 20 ノ[好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (例、プロピルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミド、ブチルカルボキサミドなど)、置換基 (好ましくは C_{1-6} アルキル-カルボニル- C_{1-6} アルキル) を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド (好ましく
- 25

- はフェニルカルボキサミド、プロパノイルメチルフェニルカルボキサミドなど)など]、アシルオキシ[好ましくは C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシなど)]などから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、フェニル、5または6員芳香族複素環基、または5ないし8員の単環式非芳香族複素環基(好ましくはフェニル、ピリジル、ピペリジニル)も挙げられる。

- 上記した置換基のなかでも、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、置換基を有していてもよい C_6-14 アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ、アシル、アシル- C_{1-6} アルキルなどが好ましい。

- 15 Xで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし6個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。

- 20 「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、例えば-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR¹⁰- (R¹⁰は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す) およびハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1
25 ないし3個からなる2価基などが挙げられる。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル」としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」および「ハロ

ゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれそれぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 「ハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」における「2
5 価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」としては、後述のYとして例示するものが用いられる。該「2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」は、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい。

該「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」の好適な例としては、

- 10 (1) C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など)；
(2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；
15 (3) C_{2-6} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など)；
(4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$ 、
 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$ 、
20 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}NR^{10}(CH_2)_{w2}-$ ；
(R^{10} は前記と同意義を； $w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし5を示す)などが挙げられる。

- Xで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくは C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ など)、
25 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ などである。

Xは好ましくは結合手である。

Yで示される「置換基を有していてもよい2価の炭化水素基(COを除く)」における「2価の炭化水素基」としては、例えば2価の C_{1-6} 非環式炭化水素

基、2 価の C_{5-8} 単環式非芳香族炭化水素基、フェニレン基などが挙げられる。

該「2 価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」としては、例えば

- (1) C_{1-6} アルキレン (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など) ;
- (2) C_{2-6} アルケニレン (例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など) ;
- (3) C_{2-6} アルキニレン (例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など) などが挙げられる。

該「2 価の C_{5-8} 単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えば C_{5-8} シクロアルカン、 C_{5-8} シクロアルケンから任意の 2 個の水素原子を除いてできる 2 価基が挙げられる。具体例としては、例えば 1, 2-シクロペンチレン ; 1, 3-シクロペンチレン ; 1, 2-シクロヘキシレン ; 1, 3-シクロヘキシレン ; 1, 4-シクロヘキシレン ; 1, 2-シクロヘプチレン ; 1, 3-シクロヘプチレン ; 1, 4-シクロヘプチレン ; 3-シクロヘキセン-1, 4-イレン ; 3-シクロヘキセン-1, 2-イレン ; 2, 5-シクロヘキサジエン-1, 4-イレンなどが挙げられる。なかでも C_{5-8} シクロアルキレンが好ましい。

また、「2 価の炭化水素基」としては、フェニルでそれぞれ置換された C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレンなども挙げられる。

Y で示される「置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基 (CO を除く)」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-10} アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カ

ルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノー
 5 またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシなどが挙げられる。これらの置換基としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」と同様のものが用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

10 Y は、好ましくは C_{1-6} アルキレンであり、さらに好ましくは C_{1-3} アルキレンである。なかでも、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ が好ましい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 R^4 として例示したものが用いられる。

15 該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」である。

ここで、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが
 20 挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが好ましい。

また、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニ
 25 トロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブ

- チルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノー
- 5 またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、
- 10 エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボ
- 15 ニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上
- 20 の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ」としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

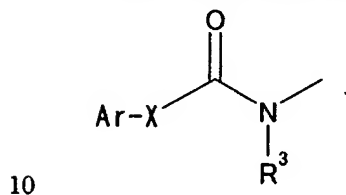
- 25 「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい芳香環基」としては、前記 Ar で示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基として例示したものが用いられる。

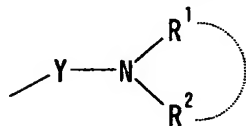
5 R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、さらに好ましくは C_{1-6} アルキルであり、なかでもメチル、エチル、イソプロピルなどが好ましい。

R^3 は、好ましくは水素原子である。

環 A および環 B は、それぞれ、式



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で示される基、および式



15 〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で示される基以外に、さらに置換基を有していてもよい。このような「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」と同様のものが用いられる。

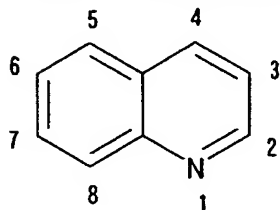
置換基の数は、例えば 1 ないし 3 個、好ましくは 1 ないし 2 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

20 該置換基は、好ましくはハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）、ヒドロキシ、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-10} アルキルアミノ（好ましくは、メチルアミノ、ジメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキ

25

シーカルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど)、5ないし6員非芳香族複素環基(好ましくはピロリジニルなど)などであり、さらに好ましくはハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)などである。

また、上記置換基の置換位置としては、式



で示されるキノリン環の6位または8位が好ましい。

環Bがさらなる置換基を有するとき、該置換基は R^1 と結合して環を形成してもよい。このような環としては、例えば炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。環B上の置換基と R^1 とが結合して形成する環は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。

R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 R^4 として例示したものが用いられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」または「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」である。ここで、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^3 として例示したものが、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基として例示

したものが用いられる。

- R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、さらに好ましくは C_{1-6} アルキル；またはハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは、メチルなど)およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(好ましくは、メトキシなど)から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル(好ましくはベンジル、フェネチルなど)などである。なかでも、 C_{1-6} アルキル(好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル)が好ましい。
- 10 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよく、さらにベンゼン環と縮合していてもよい3ないし10員(好ましくは3ないし8員)
- 15 含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン(アゼパン)、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、チアゾリジン、イミダゾリジン、ヘプタヒドロインドール、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリンおよびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンなど)などが挙げられる。なかでもアゼチジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン(アゼパン)、1,3-チアゾリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンなどが好ましく、とりわけ、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン(アゼパン)、モルホリン、チオモルホリンなどが好ましい。
- 25

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として

は、例えば、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」において例示した「置換基」に加え、Arで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示した「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」および「置換基を有していてもよい芳香環基」が用いられる。

- 5 置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

- 該置換基は、好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル（好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルなど）；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル（好ましくはシクロヘキシルなど）；
- 10 カルバモイル；モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）；5ないし6員複素環カルボニル（好ましくはモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなど）；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（好ましくはアセトアミドなど）；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル（好ましくはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど）；カルバモイル- C_{1-6} アルキル（好ましくはカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピルなど）；モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル（好ましくはメチルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエチル、メチルカルバモイル
- 20 プロピル、ジメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルプロピル、エチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルエチル、エチルカルバモイルプロピル、ジエチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルエチル、ジエチルカルバモイルプロピルなど）；5ないし6員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル（好ましくはモルホリノカルボニル
- 25 メチル、モルホリノカルボニルエチル、モルホリノカルボニルプロピル、ピペリジノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルエチル、ピペリジノカルボニルプロピル、1-ピロリジニルカルボニルメチル、1-ピロリジニルカルボニルエチル、1-ピロリジニルカルボニルプロピルなど）；モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ（好ましくはエチルカルバモ

イルメトキシなど) ; 置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル (好ましくはベンジルなど) ; 置換基を有していてもよい芳香環基 (好ましくはフェニルなど) などである。

該「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有していてもよい芳香環基」の置換基としては、ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) などが好ましい。置換基の数は、例えば 1 ないし 3 個、好ましくは 1 ないし 2 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であつても異なつていてもよい。

また、上記した「5 ないし 6 員複素環カルボニル」および「5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル」は、ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」は、好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル (好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル (好ましくはシクロヘキシルなど) ; カルバモイル ; モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど) ; 5 ないし 6 員複素環カルボニル (例えば、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくはアセトアミドなど) ; ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル (好ましくはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど) ; カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピルなど) ; モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはメチルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエチル、メチルカル

- バモイルプロピル、ジメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルプロピル、エチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルエチル、エチルカルバモイルプロピル、ジエチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルエチル、ジエチルカルバモイルプロピルなど) ; 5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル (好ましくはモルホリノカルボニルメチル、モルホリノカルボニルエチル、モルホリノカルボニルプロピル、ピペリジノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルエチル、ピペリジノカルボニルプロピル、1-ピロリジニルカルボニルメチル、1-ピロリジニルカルボニルエチル、1-ピロリジニルカルボニルプロピルなど) ; モノ
- 10 -またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ (好ましくはエチルカルバモイルメトキシなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{7-19} ア
- 15 ラルキル (好ましくはベンジルなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい芳香環基 (好ましくはフェニル) ;
- 20 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい 3 ないし 8 員含窒素複素環 (好ましくはピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン (アゼパン)、モルホリン、チオモルホリン) である。

R^1 および R^2 は、隣接する窒素原子と共に、

- ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル (好ましくはメチル、エチル、
- 25 プロピル、ブチル、イソブチルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル (好ましくはシクロヘキシルなど) ; カルバモイル ; モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど) ; 5 ないし 6 員複素環カルボニル (例えば、モルホリノカルボニル、ピペリジノ

- カルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくはアセトアミドなど) ; ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル (好ましくはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど) ; カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピルなど) ; モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはメチルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエチル、メチルカルバモイルプロピル、ジメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルプロピル、エチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルエチル、エチルカルバモイルプロピル、ジエチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルエチル、ジエチルカルバモイルプロピルなど) ; 5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル (好ましくはモルホリノカルボニルメチル、モルホリノカルボニルエチル、モルホリノカルボニルプロピル、ピペリジノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルエチル、ピペリジノカルボニルプロピル、1-ピロリジニルカルボニルメチル、1-ピロリジニルカルボニルエチル、1-ピロリジニルカルボニルプロピルなど) ; モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ (好ましくはエチルカルバモイルメトキシなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル (好ましくはベンジルなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい芳香環基 (好ましくはフェニル) ; 25 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい 3 ないし 8 員含窒素複素環 (好ましくはピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン (アゼパン)、モルホリン、チオモルホリン) を形成していることが好ましい。

化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

1) Ar が、式： Ar^2-Ar^1- で示される基であり、

Ar¹がフェニル、5 または 6 員芳香族複素環基、または 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはフェニル、ピリジル、ピペリジニル）、かつ

Ar²がハロゲン原子（好ましくは、フッ素、塩素など）、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル（好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルコキシ（好ましくは、メトキシ、トリフルオロメトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）およびハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキルカルボニル（好ましくは、アセチルなど）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル、または 5 または 6 員芳香族複素環基（好ましくはフェニル、ピリジルなど） [Ar²は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくは、フッ素、塩素など）、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル（好ましくは、メチルなど）およびハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルコキシ（好ましくは、メトキシなど）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル、または 5 または 6 員芳香族複素環基（好ましくはフェニル、ピリジルなど）]；

Xが結合手；

R¹および R²が、同一または異なって、水素原子；C₁₋₆アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）；またはハロゲン原子（好ましくは、フッ素、塩素など）、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル（好ましくは、メチルなど）およびハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルコキシ（好ましくは、メトキシなど）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C₇₋₁₉アラルキル（好ましくはベンジルなど）；

Yが C₁₋₆アルキレン（好ましくは -CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH(C₂H₅)-）；

R^3 が水素原子であり；

- 環 A および環 B が、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい化合物。

2) Ar が、式： Ar^2-Ar^1- で示される基であり、

- Ar^1 がフェニル、5 または 6 員芳香族複素環基、または 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはフェニル、ピリジル、ピペリジニル）、かつ

- Ar^2 がハロゲン原子（好ましくは、フッ素、塩素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（好ましくは、メトキシ、トリフルオロメトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（好ましくは、アセチルなど）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル、または 5 または 6 員芳香族複素環基（好ましくはフェニル、ピリジルなど） [Ar^2 は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくは、フッ素、塩素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは、メチルなど）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（好ましくは、メトキシなど）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル、または 5 または 6 員芳香族複素環基（好ましくはフェニル、ピリジルなど）]；

X が結合手であり；

R^1 および R^2 が、隣接する窒素原子と共に、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル（好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルなど）；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル（好ましくはシク

- ロヘキシルなど) ; カルバモイル ; モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど) ; 5 ないし 6 員複素環カルボニル (例えば、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくはアセトアミドなど) ; ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル (好ましくはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど) ; カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピルなど) ; モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはメチルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエチル、メチルカルバモイルプロピル、ジメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルプロピル、エチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルエチル、エチルカルバモイルプロピル、ジエチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルエチル、ジエチルカルバモイルプロピルなど) ; 10 5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル (好ましくはモルホリノカルボニルメチル、モルホリノカルボニルエチル、モルホリノカルボニルプロピル、ピペリジノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルエチル、ピペリジノカルボニルプロピル、1-ピロリジニルカルボニルメチル、1-ピロリジニルカルボニルエチル、1-ピロリジニルカルボニルプロピルなど) ; モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ (好ましくはエチルカルバモイルメトキシなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル (好ましくはベンジルなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい芳香環基 (好ましくはフェニル) ; から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ

れ有していてもよい 3 ないし 8 員含窒素複素環（好ましくはピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリン）を形成し；

5 Yが C_{1-6} アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ ）；

R^3 が水素原子であり；

環 A および環 B が、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）から選ばれる 1 ないし 3
10 個の置換基をさらに有していてもよい化合物。

3) Ar が、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、
15 シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ、アシル、アシル- C_{1-6} アルキルなどから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、フェ
20 ニル、5 または 6 員芳香族複素環基、または 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはフェニル、ピリジル、ピペリジニル）；

Xが結合手であり；

R^1 および R^2 が、隣接する窒素原子と共に、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル（好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル
25 など）；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル（好ましくはシクロヘキシルなど）；カルバモイル；モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）；5 ないし 6 員複素環カルボニル（例えば、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカル

- ポニルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくはアセトアミドなど) ; ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル (好ましくはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど) ; カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピルなど) ; モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはメチルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエチル、メチルカルバモイルプロピル、ジメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルプロピル、エチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルエチル、エチルカルバモイルプロピル、ジエチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルエチル、ジエチルカルバモイルプロピルなど) ; 5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル (好ましくはモルホリノカルボニルメチル、モルホリノカルボニルエチル、モルホリノカルボニルプロピル、ピペリジノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルエチル、ピペリジノカルボニルプロピル、1-ピロリジニルカルボニルメチル、1-ピロリジニルカルボニルエチル、1-ピロリジニルカルボニルプロピルなど) ; 15 モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ (好ましくはエチルカルバモイルメトキシなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル (好ましくはベンジルなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい芳香環基 (好ましくはフェニル) ; 25 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい 3 ないし 8 員含窒素複素環 (好ましくはピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリン) を形成し ;

Y が C_{1-6} アルキレン (好ましくは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$)

ー) ;

R^3 が水素原子であり ;

- 環 A および環 B が、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、エチル、
- 5 プロピル、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシ、エトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい化合物。

2 A) Ar が、式 : Ar^2-Ar^1- で示される基であり、

- 10 Ar^1 がハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル、5 または 6 員芳香族複素環基 (好ましくはピリジル) または 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (好ましくはピペリジニル)、かつ
- 15 Ar^2 がハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシ、トリフルオロメトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (好ましくは、メチルチオなど)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ (好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (好ましくは、アセチルなど) およびハロ
- 20 ゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくは、イソプロピルカルボキサミドなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、
- 25 フェニル、ナフチル、5 または 6 員芳香族複素環基 (好ましくはチエニル、フリル、ピリジル) または 9 または 10 員の縮合多環式芳香族複素環基 (好ましくはベンゾチエニル、ベンゾフラニル) ;

X が結合手であり ;

R^1 および R^2 が、隣接する窒素原子と共に、ハロゲン化されていてもよい C

- C_{1-10} アルキル (好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル (好ましくはシクロヘキシルなど) ; カルバモイル ; モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど) ; 5 ないし 6 員複素環カルボニル (例えば、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくはアセトアミドなど) ; ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル (好ましくはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど) ; カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピルなど) ; モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはメチルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエチル、メチルカルバモイルプロピル、ジメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルプロピル、エチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルエチル、エチルカルバモイルプロピル、ジエチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルエチル、ジエチルカルバモイルプロピルなど) ; 15 5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル (好ましくはモルホリノカルボニルメチル、モルホリノカルボニルエチル、モルホリノカルボニルプロピル、ピペリジノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルエチル、ピペリジノカルボニルプロピル、1-ピロリジニルカルボニルメチル、1-ピロリジニルカルボニルエチル、1-ピロリジニルカルボニルプロピルなど) ; モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ (好ましくはエチルカルバモイルメトキシなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) ; 25 およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル (好ましくはベンジルなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、

- メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい芳香環基 (好ましくはフェニル) ; から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい 3 ないし 8 員含窒素複素環 (好ましくはピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン (アゼパン)、モルホリン、
- 5 チオモルホリン) を形成し ;
- Y が C_{1-6} アルキレン (好ましくは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$) ;
- R³ が水素原子であり ;
- 環 A および環 B が、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素、臭素など)、
- 10 ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシ、エトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい化合物。
- 15 3 A) Ar が、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、
- 20 シ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ (好ましくはフェノキシ)、置換基 (好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシなど) を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ (好ましくはベンジルオキシ)、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル (好ましくはシクロプロピルメチル)、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ (好ましくはシクロプロピルメトキシ)、アシル [好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル
- 25 スルホニル (例、ブチルスルホニルなど) など]、アシル- C_{1-6} アルキル [好

- ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル- C_{1-6} アルキル (例、プロパノイルメチル、プロパノイルエチル、2-メチルプロパノイルメチル、ブタノイルメチル、3-メチルブタノイルメチル、ペンタノイルメチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキル (例、プロピルスルホニルメチル、ブチルスルホニルメチルなど)、
 5 C_{6-14} アリール-カルボニル- C_{1-6} アルキル (例、ベンゾイルメチルなど)、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル- C_{1-6} アルキル (例、シクロプロピルカルボニルメチル、シクロブチルカルボニルメチルなど)、5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル (例、テトラヒドロフロイルメチルなど) など]、
 10 ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ (好ましくはメトキシメトキシ、エトキシエトキシ)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ (好ましくはメチルチオ、ブチルチオなど)、アシルアミノ [好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (例、プロピルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミド、ブチルカルボキサミドなど)、
 15 置換基 (好ましくは C_{1-6} アルキル-カルボニル- C_{1-6} アルキル) を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド (好ましくはフェニルカルボキサミド、プロパノイルメチルフェニルカルボキサミドなど) など] およびアシルオキシ [好ましくは C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシなど)] ; から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を
 20 それぞれ有していてもよい、
 フェニル、5 または 6 員芳香族複素環基 (好ましくはピリジル)、または 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (好ましくはピペリジニル) ;
 X が結合手、 C_{1-6} アルキレンまたは $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ ($w1$ および $w2$ は 0 ないし 5 の整数を、かつ $w1+w2$ が 0 ないし 5 を示す) であり ;
 25 R^1 および R^2 が、隣接する窒素原子と共に、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル (好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル (好ましくはシクロヘキシルなど) ; カルバモイル ; モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカ

ルバモイル、ジエチルカルバモイルなど) ; 5 ないし 6 員複素環カルボニル (例えば、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなど) ; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくはアセトアミドなど) ; ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル (好ましくはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど) ; カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピルなど) ; モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル (好ましくはメチルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエチル、メチルカルバモイルプロピル、ジメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルプロピル、エチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルプロピル、ジエチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルエチル、ジエチルカルバモイルプロピルなど) ; 5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル (好ましくはモルホリノカルボニルメチル、モルホリノカルボニルエチル、モルホリノカルボニルプロピル、ピペリジノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルエチル、ピペリジノカルボニルプロピル、1-ピロリジニルカルボニルメチル、1-ピロリジニルカルボニルエチル、1-ピロリジニルカルボニルプロピルなど) ; モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ (好ましくはエチルカルバモイルメトキシなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル (好ましくはベンジルなど) ; ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい芳香環基 (好ましくはフェニル) ; から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい 3 ないし 8 員含窒素複素環 (好ましくはピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン (アゼパン)、モルホリン、

チオモルホリン)を形成し;

YがC₁₋₆アルキレン(好ましくは-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(C₂H₅)-);

R³が水素原子であり;

- 5 環Aおよび環Bが、ハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)から選ばれる1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい化合物。

10

4) 4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (実施例番号:19);

N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (実施例番号:53);

- 15 6-(4-メトキシフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド (実施例番号:96);

3-フルオロ-4'-メトキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (実施例番号:147);

- 20 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド (実施例番号:297);

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-(2-オキソペンチル)ベンズアミド (実施例番号:315);またはこれらの塩。

- 25 化合物(I)が塩である場合、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩;アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

- 5 無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

- 有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など
10 との塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

- これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物 (I) は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム
15 塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などであってもよい。また、化合物 (I) は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩であってもよい。
20

化合物 (I) は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5 ないし 3 個の水分子を有していてもよい

- さらに、化合物 (I) は、同位元素 (例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など) で標識
25 されていてもよい。

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含む場合には、これらも化合物 (I) として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割さ

れた光学異性体も化合物（I）に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

- 5 光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

- ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。
- 10

2) キラルカラム法

- ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。
- 15
- 20

3) ジアステレオマー法

- ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフル
- 25

- オロメチル)フェニル酢酸]、(–)-メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、化合物(I)がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、
- 5 それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

- 化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸
- 10 等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、
- 15 アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など]；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、
- 20 パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイル
- 25 オキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

- 5 化合物（I）は、以下に詳述する〔製造法1〕ないし〔製造法4〕、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

なお、原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した化合物（I）の塩として例示したものが用いられる。

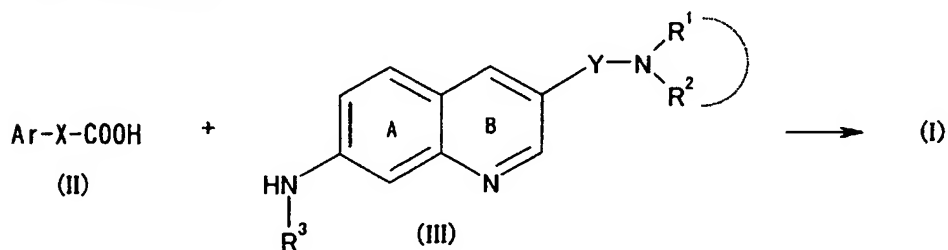
- 10 下記の〔製造法1〕ないし〔製造法4〕において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオー
- 15 GANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS）第2版、アカデミックプレス社（ACADEMIC PRESS, INC.）1989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション（Comprehensive Organic Transformations）VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

- 20 なお、以下の化合物のうち、化合物（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IIIh）および（IIIj）は新規化合物である。

〔製造法1〕

化合物（I）は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

- 25 （アミド化反応）



[式中の記号は前記と同意義を示す]

該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

i) 脱水縮合剤を用いる方法

- 5 化合物(III)、1ないし5当量の化合物(II)、および1ないし2当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし1.5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)触媒量ないし5当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

- 該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、
10 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などが挙げられる。なかでもWSCが好ましい。

- 「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくはDMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)などが挙げられる。
15 これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

「塩基」としては、例えば

- 1) 例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナ
20 トリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t e r t -ブトキシドなど)などの強塩基;

- 25 2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩

基；および

- 3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン) などのアミン類；例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

- 10 反応温度は、通常室温 (0 ないし 30℃、以下同様) である。反応時間は、例えば 10 ないし 24 時間である。

ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

- 化合物(II)の反応性誘導体と 1 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 3 当量) の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

- 化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド (例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物 (例、 C_{1-6} アルキル-カルボン酸、 C_{6-10} アリール-カルボン酸または C_{1-6} アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル (例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど) などが挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個である。

該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、前記 Ar で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェ

ノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

- 「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

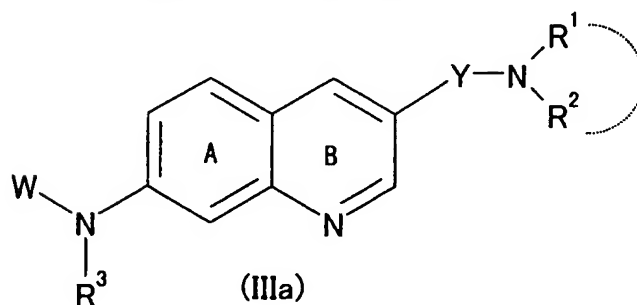
- 「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常-20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

前記化合物(II)は、自体公知の方法により製造することができる。

- 例えば、化合物(II)は、J. Org. Lett, vol. 2, p879 (2000) ; Tetrahedron, vol. 56, p8661 (2000) ; EP-A0006735 ; 特公平1-30820等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って製造したエステル体を、自体公知の方法により加水分解することによって製造することができる。

前記化合物(III)は、例えば式



[式中、Wはアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物を脱保護反応に付し、Wを除去することにより製造することができる。

- Wで示されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁₋₆アルコキシ-カル

ポニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

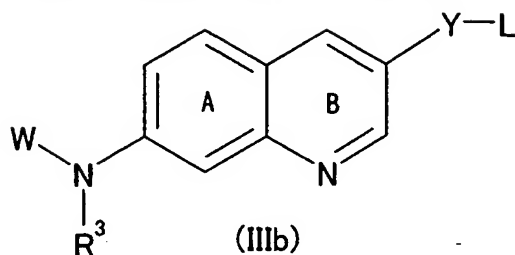
脱保護反応は、例えば化合物(IIIa)を、鉱酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等)等の酸またはアルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム)等の塩基の水溶液中、好ましくは20℃ないし140℃に保持することにより行われる。該酸または塩基の使用量は、化合物(IIIa)に対して、通常1ないし100当量、好ましくは1ないし40当量である。酸または塩基の強さは、通常、0.1規定ないし18規定、好ましくは1規定ないし12規定である。

反応時間は、通常0.5時間ないし48時間、好ましくは1時間ないし24時間である。

また、Wがtert-ブトキシカルボニル基等である場合、脱保護反応は、化合物(IIIa)を有機酸(例えばトリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等)に溶解し、通常-20℃ないし200℃、好ましくは0℃ないし100℃に保持することによっても行われる。該有機酸の使用量は、化合物(IIIa)に対して、通常1ないし100当量、好ましくは1ないし40当量である。

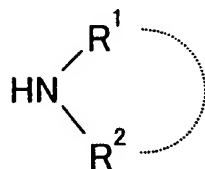
さらに、脱保護反応は、パラジウム、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト、酸化白金等を触媒として、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒中で、常圧あるいは必要に応じて加圧下に、化合物(IIIa)を接触還元反応に付すことによっても行われる。

前記化合物(IIIa)は、例えば式



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物

と、式



(IV)

[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物とを反応させることによって製造することができる。

Lで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p

ートルエンスルホニルオキシなどである。

本反応は、通常不活性溶媒中で行われる。

該「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、

ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、

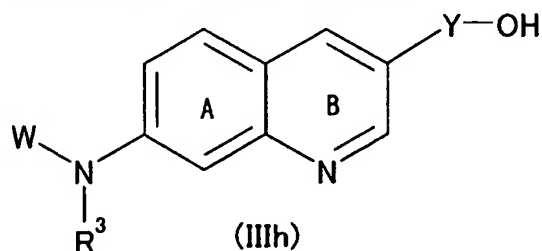
- 5 ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

- 10 化合物(IV)の使用量は、化合物(IIIb)に対し、通常、1当量ないし100当量である。また、過剰量の化合物(IV)を反応溶媒として用いてもよい。

反応温度は、通常約-20℃ないし200℃、好ましくは室温ないし100℃である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

- 15 本反応は、塩基の存在下に行ってもよい。該塩基としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示したものが用いられる。塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、化合物(IIIb)に対し、通常、0.1
- 20 ないし100当量、好ましくは1ないし10当量である。

- 20 Lがハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシまたはハロゲン原子である化合物(IIIb)は、例えば式



[式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物から製造することができる。

- 25 Lがハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシまたは置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシである化合物

(IIIb)は、例えば化合物(IIIh)と1ないし5当量の対応するスルホニルハライドとを、塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させることによって製造することができる。

5 該「塩基」としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示したものが用いられる。塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、好ましくは1ないし10当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ス
10 ルホキシド系溶媒などが挙げられる

反応温度は、通常-20℃ないし200℃、好ましくは0℃ないし100℃である。反応時間は、通常0.1時間ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

15 Lがハロゲン原子である化合物(IIIb)は、化合物(IIIh)を公知のハロゲン化反応に付すことによって製造することができる。

本反応は、例えばハロゲン化剤を用いて行われる。該ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、チオニルブロミド、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンなどの無機酸ハロゲン化物；塩化水素酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸などが挙げられる。本反応は、溶媒の存在下あるいは非存在下に行われる。該溶媒としては、例えば、上記化合物(IIIh)とスルホニル
20 ハライドとの反応で用いた「不活性溶媒」などが挙げられる。

反応温度は、通常-20℃ないし200℃、好ましくは0℃ないし100℃である。反応時間は、通常0.1時間ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

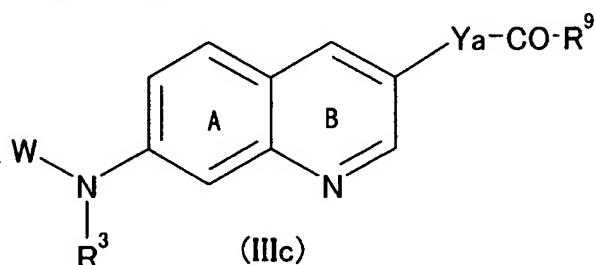
25

化合物(IIIh)は、後述のアルデヒド化合物(IIIc)のうちR⁹が水素原子である化合物あるいはエステル化合物(III d)を公知の還元法により還元することによって製造することができる。還元法としては、例えば還元剤（例、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素試薬、水素化アルミニウムリチウム

などの水素化アルミニウム試薬など)を用いる方法、遷移金属触媒(例、白金触媒、パラジウム触媒、ロジウム触媒、ルテニウム触媒、ニッケル触媒など)を用いる接触水素添加法、パン酵母などを用いる微生物還元法などが挙げられる。

- 5 前記化合物(IV)は、自体公知の方法により製造することができる。

前記化合物(IIIa)は、式



- 10 [式中、Ya は結合手またはハロゲン化されていてもよい2価のC₁₋₅非環式炭化水素基を、R⁹は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₅アルキル基を、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物と、前述の化合物(IV)とを反応させることによって製造することもできる。

- ここで、Yaで示される「ハロゲン化されていてもよい2価のC₁₋₅非環式炭化水素基」における「2価のC₁₋₅非環式炭化水素基」としては、前記Yとして例示した「2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」のうち、炭素数1ないし5のものが挙げられる。該「2価のC₁₋₅非環式炭化水素基」は、1ないし5個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい。また、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₅アルキル基」としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基として例示した「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」のうち、炭素数1ないし5のものが挙げられる。
- 20

本反応は、例えば化合物(IIIc)と通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量の化合物(IV)とを、不活性溶媒中、還元剤と反応させることにより行うことができる。

- 25 「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、

ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、有機酸系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、メタノール、エタノール、酢酸などが好ましい。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化
5 ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどが用いられる。還元剤の使用量は、通常 1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

反応温度は、通常 -20°C ないし 150°C 、好ましくは 20°C ないし 100°C である。反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。

また、本反応は、酸の存在下に行うこともできる。用いられる酸としては、
10 例えば酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸；塩酸、硫酸などの無機酸などが挙げられる。酸の使用量は、無機酸の場合、通常 0.01 当量ないし 0.1 当量、有機酸の場合、通常 0.01 当量ないし 100 当量である。また、有機酸を用いる場合には、過剰量の有機酸を反応溶媒として用いてもよい。

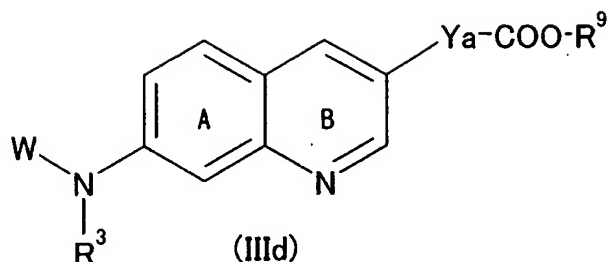
前記化合物(IIIc)は、自体公知の方法により製造することができる。例え
15 ば、化合物(IIIc)に含まれる N-(3-ホルミル-7-キノリニル)アセトアミドは、シンセシス、p1351 (2001) などに記載の方法により製造することができる。

化合物(IIIc)は、前記化合物(IIIh)を公知の酸化反応に付すことによって
20 も製造することができる。酸化反応は、例えば酸化剤を用いて行われる。該酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、四酢酸鉛、酸化銀、酸化銅、ハロゲン酸、ジメチルスルホキシドを用いた酸化(Swern 酸化)、有機過酸、酸素、電極酸化などが用いられる。

また、化合物(IIIc)は、後述のエステル化合物(IIId)から、Grignard 試薬、ジアルキル銅リチウムなどの有機金属試薬を用いる公知の方法により製造することもできる。

25

化合物(IIIa)は、式

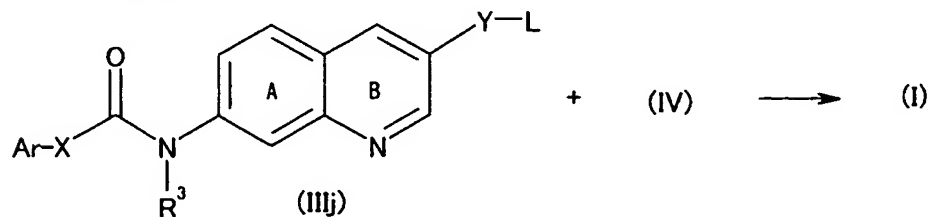


[式中の各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物と化合物(IV)とを、公知の縮合反応(例えば、前記の脱水縮合剤を用いる方法、カルボキシの反応性誘導体を用いる方法)に付し、生成したアミド化合物を公知の還元反応に付すことによって製造することもできる。還元反応は、通常、還元剤を用いて行われる。該還元剤としては、例えばジボラン、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素試薬、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム試薬などが用いられる。

化合物(IIIId)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、Yaが結合手である化合物(IIIId)は、特開 2001-139555 などに記載の方法により製造した 7-アミノ-3-キノリンカルボン酸エチルのアミノ基を W で保護することにより製造することができる。保護基の導入は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。

[製造法 2]

化合物(I)は、例えば化合物(IIIj)と化合物(IV)とを反応させることによって製造することができる。



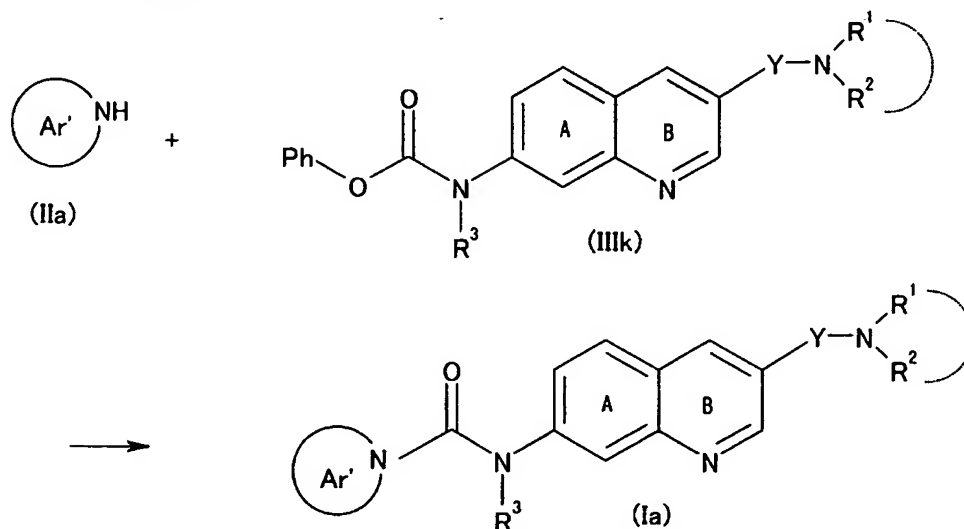
[式中の記号は前記と同意義を示す]

本反応は、前記した化合物(IIIb)と化合物(IV)との反応と同様にして行わ

れる。

〔製造法 3〕

- Ar が置換基を有していてもよい非芳香族環状アミノ基であり、X が結合手
5 である化合物 (I a) は、例えば下記ウレア化反応によっても製造される。
(ウレア化反応)



- 〔式中、Ar' は置換基を有していてもよい非芳香族環状アミノ基を、Ph はフェニル基を、その他の記号は前記と同意義を示す〕
10

- Ar' で示される「置換基を有していてもよい非芳香族環状アミノ基」としては、前記 Ar として例示した「置換基を有していてもよい環状基」のうち、環状基が非芳香族環状アミノ基であるものが用いられる。ここで、非芳香族環状アミノ基の具体例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、
15 ル、モルホリニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。本反応は、化合物(IIIk)と1ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(IIa)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

- 「塩基」としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示したものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、
20 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、D MF、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

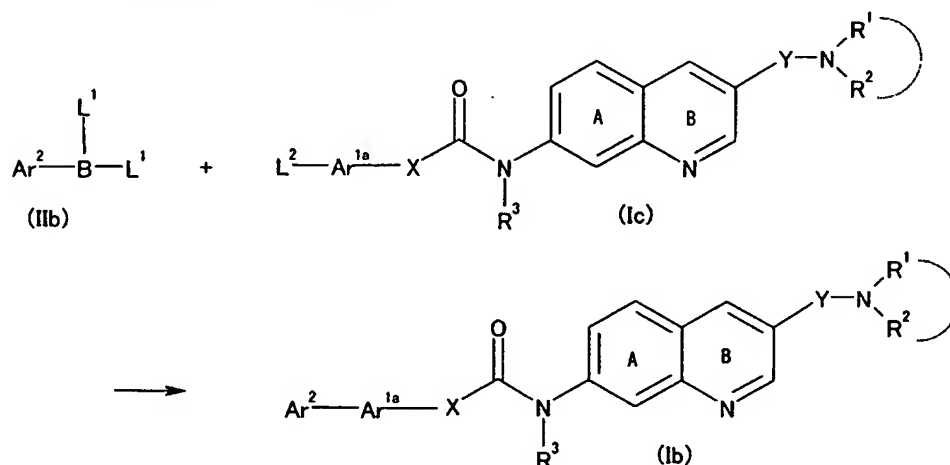
反応温度は、通常約 -20°C ないし 100°C 、好ましくは室温ないし 80°C である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

前記した化合物(IIa)および化合物(IIIk)は、自体公知の方法により製造することができる。

[製造法4]

式(I)においてArが式： $\text{Ar}^2-\text{Ar}^{1a}-$ (式中、 Ar^{1a} は置換基を有していてもよい芳香族基を、 Ar^2 は前記と同意義を示す)で示される基である化合物(Ib)は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

(アリールカップリング反応)



[式中、 L^1 はヒドロキシあるいは C_{1-6} アルコキシを； L^2 はハロゲン(好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを；その他の記号は前記と同意義を示す]

Ar^{1a} で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、前記Arで示される「置換基を有していてもよい環状基」のうち、環状基が芳香族基

であるものが挙げられる。

化合物 (I b) において、とりわけ、 Ar^2 および Ar^{1a} が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、 Ar^2-Ar^{1a} が置換基を有していてもよいビフェニルである場合が好ましい。

- 5 L^1 で示される C_{1-6} アルコキシとしては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシなどが挙げられる。

アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ ケミカスカンジナビア (Acta. Chemica Scandinavia), 221-230 頁、1993 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

- 10 本反応は、例えば化合物 (IIb) と 1 ないし 3 当量 (好ましくは 1 ないし 1.5 当量) の化合物 (Ic) とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させることにより行われる。

- 15 該「塩基」としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示したものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。

「塩基」の使用量は、例えば化合物 (Ic) に対して、通常約 1 ないし 10 当量である。

- 20 「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、酢酸パラジウム、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド、パラジウム-炭素などが挙げられる。該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (0) などが挙げられる。

- 25 該「遷移金属触媒」の使用量は、化合物 (Ic) に対して、通常約 0.01 ないし 1 当量、好ましくは約 0.01 ないし 0.5 当量である。

反応温度は、通常、室温ないし 150℃、好ましくは約 80℃ないし 150℃である。反応時間は、例えば約 1 ないし 48 時間である。

該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いても

よい。なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

前記化合物(IIb)は、自体公知の方法により製造することができる。

5 前記化合物(Ic)は化合物(I)に含まれ、例えば前記した「製造法1」などにより製造することができる。

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。

10 前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。

15 前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。

前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。

前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。

20 前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)などが用いられる。

25 前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

かくして得られた化合物(I)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解

反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、前記Wとして例示したものが用いられる。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C₇₋₁₁アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、C₇₋₁₀アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、n-プロピルなど)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオ

キサンなど)、非環状アセタール(例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタールなど)などが用いられる。

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

化合物(I)は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物(I)の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

化合物(I)およびそのプロドラッグ(以下、本発明化合物と略記することがある)は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、本発明化合物は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視

- 床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、
- 5 中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害、うつ病、不安症などが挙げられる。

本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

- 10 さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。

本発明化合物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

- また、本発明化合物は、メラニンまたはメラノサイトの異常に基づく色素異常症の予防または治療に用いることができる。ここで、色素異常症として
- 15 は、色素増強、色素減少などが挙げられる。色素増強としては、抗癌剤などに起因する薬剤性色素沈着；内分泌・代謝障害疾患(例、Addison病)、遺伝性疾患、慢性肝障害、腎不全、黒色表皮種、全身性強皮症などの疾患に伴う色素沈着および色素失調症などが挙げられる。また、色素減少としては、フェニルケトン尿症、全身性または限局性白皮症、結節性硬化症に伴う葉状白斑
- 20 斑または尋常性白斑；全身性強皮症に伴う色素脱失などが挙げられる。

本発明化合物は、しみ、そばかす、日焼けなどによる色素沈着症の予防または治療；さらには、美容上の目的による色素増強または色素減弱にも用いることができる。

- 25 本発明の医薬組成物は、本発明化合物を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結

合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

- 5 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

- 10 結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

- 崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
15 (L-HP C) などが挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

- 20 溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

- 懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコ
25 ニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

5 無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

10

本発明の医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、
15 坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

本発明の医薬組成物中の本発明化合物の含有量は、例えば、医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。

20 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明化合物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし
25 数回に分けて投与することができる。

本発明化合物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「うつ病または不安症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明化合物に悪影響を及ぼさない併用薬剤と併用することができる。こ

のような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬（動脈硬化症治療薬）」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合

5 せて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビグアナイド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサン(Reglixane) (JTT-501)、GI-262570、ネトグリタゾン(Netoglitazone) (MCC-555)、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702、CS-011、FK-614、W099/58510 に記載の化合物（例えば

10 (E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸)、テサグリタザール(Tesaglitazar) (AZ-242)、ラガグリタザール(Ragaglitazar) (NN-622)、BMS-298585、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929などが挙げられる。

20 インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。

25 上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド(KAD-1229)、JTT-608などが挙げられる。

ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1 など）であってもよい。

10 なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α-グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

15 β3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140、CP-331684などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

20 アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。

25 プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline; ALT-711)、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372 に記載の

ニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど）等）、神経再生促進薬（例、Y-128等）などが挙げられる。

- 上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬、 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタット、ATL-962などが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミンなどが挙げられる。

- 10 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬としては、上記「糖尿病治療薬」として例示した「 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬」が挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチンなどが挙げられる。

- 15 上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

- 20 アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121などが挙げられる。

- 25 アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

上記「高脂血症治療薬（動脈硬化症治療薬）」としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩（例、ナトリウム塩など）などが挙げられる。

- 5 フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、

- 10 アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

- 前記した併用用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。
- 15

- 併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、1）本発明化合物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2）本発明化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3）本発明化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4）本発明化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5）本発明化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物、併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。
- 20
- 25

本発明化合物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等

により適宜選択することができる。

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 5 以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

- 10 FABMS (pos) は、高速原子衝撃質量分析法 (Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry) における (+) 法で測定した質量スペクトルである。

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
15 t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
20 Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
25 DMSO : ジメチルスルホキシド
WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩

^1H -NMR : プロトン核磁気共鳴

(通常フリー体を CDCl_3 中で測定した。)

IR : 赤外吸収スペクトル

Me : メチル

5 Et : エチル

HOBt : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール

IPPE : ジイソプロピルエーテル

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPA

10 C-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA : デオキシリボ核酸

15 cDNA : 相補的デオキシリボ核酸

A : アデニン

T : チミン

G : グアニン

C : シトシン

20 RNA : リボ核酸

mRNA : メッセンジャーリボ核酸

dATP : デオキシアデノシン三リン酸

dTTP : デオキシチミジン三リン酸

dGTP : デオキシグアノシン三リン酸

25 dCTP : デオキシシチジン三リン酸

ATP : アデノシン三リン酸

EDTA : エチレンジアミン四酢酸

SDS : ドデシル硫酸ナトリウム

EIA : エンザイムイムノアッセイ

	G l y	: グリシン
	A l a	: アラニン
	V a l	: バリン
	L e u	: ロイシン
5	I l e	: イソロイシン
	S e r	: セリン
	T h r	: スレオニン
	C y s	: システイン
	M e t	: メチオニン
10	G l u	: グルタミン酸
	A s p	: アスパラギン酸
	L y s	: リジン
	A r g	: アルギニン
	H i s	: ヒスチジン
15	P h e	: フェニルアラニン
	T y r	: チロシン
	T r p	: トリプトファン
	P r o	: プロリン
	A s n	: アスパラギン
20	G l n	: グルタミン
	p G l	: ピログルタミン酸
	M e	: メチル基
	E t	: エチル基
	B u	: ブチル基
25	P h	: フェニル基
	T C	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキサミド基

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

T o s : p-トルエンスルホニル

	CHO	: ホルミル
	Bz l	: ベンジル
	Cl ₂ Bz l	: 2, 6-ジクロロベンジル
	Bom	: ベンジルオキシメチル
5	Z	: ベンジルオキシカルボニル
	Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
	Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
	Boc	: t-ブトキシカルボニル
	DNP	: ジニトロフェノール
10	Trt	: トリチル
	Bum	: t-ブトキシメチル
	Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
	HOBt	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
	HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-
15		1, 2, 3-ベンゾトリアジン
	HONB	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカル ボジイミド
	DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

20 本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

ラット SLC-1 をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：2〕

ラット SLC-1 をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

25 〔配列番号：3〕

ラット SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：4〕

5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたラット SLC-1cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1mRNA の発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

〔配列番号：6〕

- 5 ヒト SLC-1 をコードする cDNA を取得するために使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：7〕

ヒト SLC-1 をコードする cDNA を 2 本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号：8〕

- 10 ヒト SLC-1 をコードする cDNA 全塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕

ヒト SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：10〕

ヒト SLC-1 (S) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

- 15 〔配列番号：11〕

ヒト SLC-1 (S) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：12〕

ヒト SLC-1 (L) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：13〕

- 20 ヒト SLC-1 (L) をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号：14〕

5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1 (S) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕

- 25 5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1 (L) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕

ヒト SLC-1 (S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1 (L) 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1mRNA の発現量を測定するために使用したリボプローブ

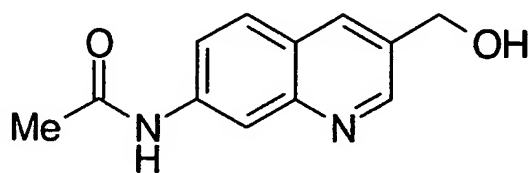
(riboprobe) を示す。

参考例 1-6 で得られた配列番号: 9 で表される塩基配列をコードする DNA
を含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 は、
5 平成 11 年 2 月 1 日から茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 (郵便
番号 305-5466) の独立行政法人産業技術総合研究所 特許微生物寄
託センターに寄託番号 FERM BP-6632 として、平成 11 年 1 月 2
1 日から大阪府大阪市淀川区十三本町 2-17-85 (郵便番号 532-8
686) の財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号 IFO 16254
10 として寄託されている。

実施例

参考例 1

N-[3-(ヒドロキシメチル)-7-キノリニル]アセトアミド



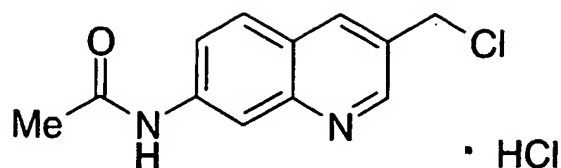
15

N-(3-ホルミル-7-キノリニル)アセトアミド (5.68g, 26.5mmol) のエタノール
ル (60ml) 懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム (2.01g, 53.0mmol) を 0℃ で加
え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査を
20 酢酸エチルにより粉末として、表題化合物 (4.47g) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.12 (3H, s), 4.67 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.40 (1H,
t, J = 5.4 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 1.8, 9.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9.0 Hz),
8.12 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.27 (1H, s).

参考例 2

25 N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩



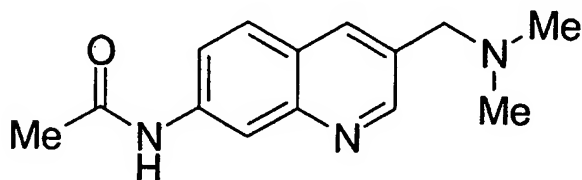
参考例 1 で得た N-[3-(ヒドロキシメチル)-7-キノリニル]アセトアミド (4.47g, 20.7mmol) を塩化チオニル (60ml) に 0℃ で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残査をイソプロピルエーテルによ

5 り粉末として、表題化合物 (5.55g) を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.27 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.82 (1H, dd, J = 1.8, 9.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.14 (1H, s), 9.20 (1H, d, J = 1.8 Hz).

参考例 3

10 N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-7-キノリニル]アセトアミド

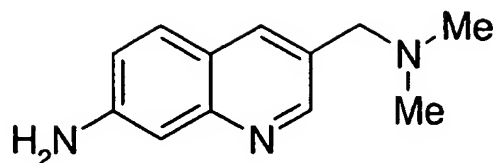


参考例 2 で得た N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩 (200mg, 0.738mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (601mg, 7.38mmol) と炭酸カリウム (1.02g, 7.38mmol) のジメチルホルムアミド (3.5ml) 溶液を 80℃ で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (179mg) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.24 (3H, s), 2.29 (6H, s), 3.59 (2H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93-8.09 (4H, m), 8.82 (1H, d, J = 1.8 Hz).

参考例 4

N-[(7-アミノ-3-キノリニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン

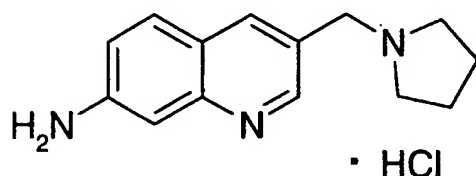


参考例 3 で得た N-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]-7-キノリニル}アセトアミ
ド (179mg, 0.738mmol) の濃塩酸 (3ml) 溶液を 100℃で 2 時間攪拌した。反
応液に炭酸カリウムを加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液
5 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮
後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エ
チル) により精製して、表題化合物 (87.8mg) を油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.28 (6H, s), 3.54 (2H, s), 4.06 (2H, br), 6.97 (1H,
dd, J = 8.7, 1.6 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.7
10 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.69 (1H, d, J = 1.4 Hz).

参考例 5

3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩

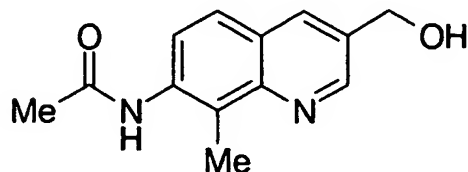


参考例 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用
15 いて、参考例 3 および参考例 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化
合物を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.11 (4H, m), 3.40 (4H, m), 4.54 (2H, m), 7.02 (1H,
d, J = 2.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.0
Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.1 Hz).

20 参考例 6

N-[3-(ヒドロキシメチル)-8-メチル-7-キノリニル]アセトアミド

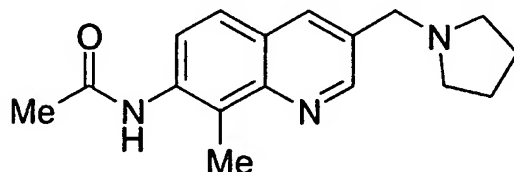


- N-(3-アミノ-2-メチルフェニル)アセトアミド (1.00g, 6.09mmol) と 2-ジメチルアミノメチレン-1,3-ビス(ジメチルインモニオ)プロパン ビス-テトラフルオロボレート (6.52g, 18.3mmol) のエタノール (60ml) 溶液を油浴温度 100℃ で一日間攪拌した。室温まで放冷後、溶媒を減圧下留去した。残査を
- 5 テトラヒドロフラン (30ml) と 1 規定塩酸 (30ml) に溶解し、3 時間室温で攪拌した。溶媒を留去した後、炭酸カリウム水溶液を加えて塩基性にし、生じた沈殿物を集め水洗した。得られた沈殿物のエタノール (30ml) 懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム (461mg, 12.2mmol) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査を酢酸エチルにより粉末として、表題化合物 (575mg) を得た。
- 10

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.13 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.71 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.42 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.70 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.65 (1H, s).

15 参考例 7

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミド

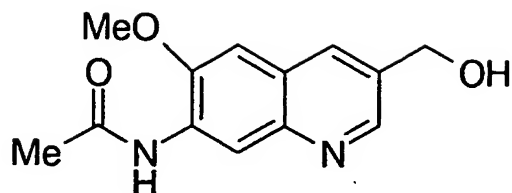


- 参考例 6 で得た N-[3-(ヒドロキシメチル)-8-メチル-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様の操作を順次行うことにより、
- 20 表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.81 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.58 (4H, m), 2.74 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.30 (1H, br), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.05 (2H, m), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz).

参考例 8

- 25 N-[3-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-7-キノリニル]アセトアミド

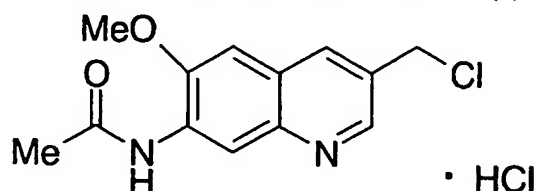


- 1) 2-ジメチルアミノメチレン-1,3-ビス(ジメチルインモニオ)プロパン
ビス-テトラフルオロボレート(39.6g, 111mmol)をエタノール 550ml に懸濁
した。得られる懸濁液に N-(5-アミノ-2-メトキシフェニル)アセトアミド
5 (10.0g, 55.5mmol)を加え、油浴温度 90℃で 24時間攪拌した。反応液にテ
トラヒドロフラン 275ml、1 規定塩酸 275ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。
テトラヒドロフランを減圧下留去し、残さを氷冷した後、クロロホルム 40ml
を加え、次いで炭酸カリウムを加えて中和した。析出した結晶をろ取し、水
で洗浄、乾燥して黄色結晶 38.44g を得た。
- 10 2) 水素化ホウ素ナトリウム (4.20g, 111mmol)をエタノール 400ml に懸濁
し、氷冷した。上記 1) で得た黄色結晶 38.44g を反応液に加え、室温で 5 時
間攪拌した。エタノールを減圧下留去した後、残さに酢酸エチル 500ml と飽
和食塩水 400ml を加え、激しく攪拌した。不溶物をろ去した後、水相と有機
相を分離し、水相を酢酸エチル 250ml で 2 回抽出した。抽出液と前記の有機
15 相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した。得られる残さを減圧下に濃縮し
て表題化合物 7.08g を黄色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.19 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.43 (1H, br s), 7.40 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=1.0Hz), 8.65 (1H, d, J=2.0Hz), 8.70 (1H, s), 9.38 (1H, s).

20 参考例 9

N-[3-(クロロメチル)-6-メトキシ-7-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩



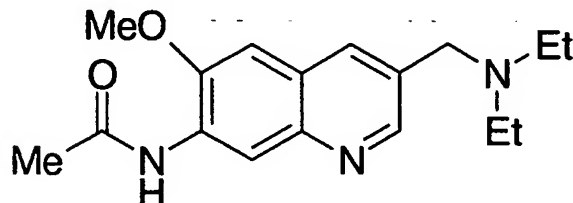
参考例 8 で得た N-[3-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-7-キノリニル]アセト
アミド(7.08g, 28.8mmol)を塩化チオニル 20ml に溶解し、室温で 6.5 時間

攪拌した。減圧下に過剰の塩化チオニルを留去した後、残さにトルエンを加え、濃縮乾固して、表題化合物 6.95g を黄色結晶として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.28 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.85 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.15 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.23 (1H, s), 9.96 (1H, s).

5 参考例 10

N-[3-[(ジエチルアミノ)メチル]-6-メトキシ-7-キノリニル]アセトアミド

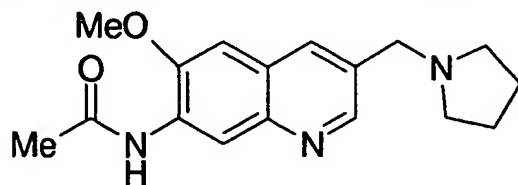


参考例 9 で得た N-[3-(クロロメチル)-6-メトキシ-7-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩 (2.00g, 6.64mmol) を DMF 20ml に溶解し、氷冷した。反応液にジエチルアミン (3.43ml, 33.20mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水 50ml と水 50ml の混合溶液で 2 回洗浄した。有機相を減圧下濃縮後、残さを NH-シリカゲルカラムで精製して、表題化合物 1.16g を褐色液体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.07 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.56 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.70 (2H, s), 4.01 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.01 (2H, m), 8.72 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

参考例 11

N-[6-メトキシ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミド



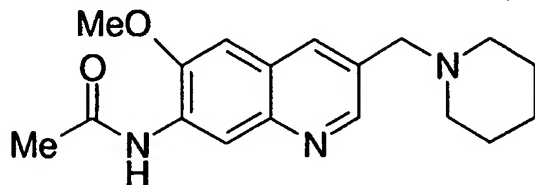
参考例 9 で得た N-[3-(クロロメチル)-6-メトキシ-7-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩を用いて、参考例 10 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.69 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.42 (4H, m), 3.61 (2H, s), 4.01 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.00 (1H, br s),

8.01 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例 1 2

N-[6-メトキシ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミド



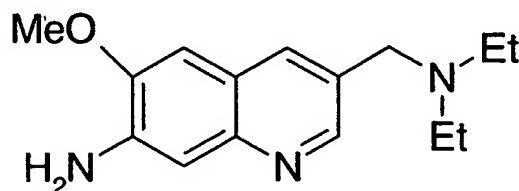
- 5 参考例 9 で得た N-[3-(クロロメチル)-6-メトキシ-7-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩を用いて、参考例 1 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (2H, m), 1.58 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.55 (4H, m), 3.76 (2H, s), 4.01 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=1.5Hz),

- 10 8.00 (1H, br s), 8.01 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=2.2Hz).

参考例 1 3

3-[(ジエチルアミノ)メチル]-6-メトキシ-7-キノリニルアミン

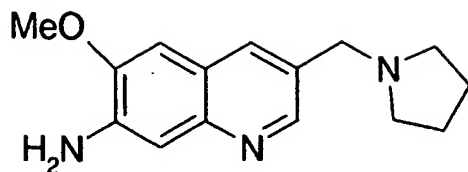


- 参考例 1 0 で得た N-[3-[(ジエチルアミノ)メチル]-6-メトキシ-7-キノリニル]アセトアミド (1.16g, 3.85mmol) を 6 規定塩酸 20ml に溶解し、1 0 0℃
15 で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷し 4 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH10 に調整した。反応液を酢酸エチル 100ml で抽出し、有機相を減圧下濃縮した。残さを NH-シリカゲルカラムで精製し、黄色結晶として表題化合物 810mg を得た。

- 20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.06 (6H, t, J=7.1Hz), 2.55 (4H, q, J=7.1Hz), 3.67 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.27 (2H, br s), 6.94 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=1.7Hz), 8.58 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例 1 4

6-メトキシ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン



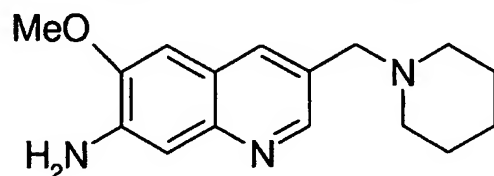
参考例 11 で得た N-[6-メトキシ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミド (1.28g, 4.28mmol) を 6 規定塩酸 20ml に溶解し、100℃

5 pH10 に調整した。反応液を酢酸エチル 100ml で抽出し、有機相を減圧下濃縮した。残さを NH-シリカゲルカラムで精製し、淡黄色結晶として表題化合物 816mg を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.79 (4H, m), 2.54 (4H, m), 3.72 (2H, s), 3.97 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 6.94 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=2.0Hz),
10 8.60 (1H, d, J=2.0Hz).

参考例 15

6-メトキシ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニルアミン

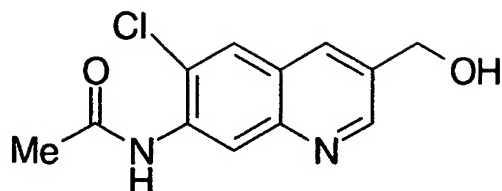


参考例 12 で得た N-[6-メトキシ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミド (1.48g, 4.94mmol) を 6 規定塩酸 20ml に溶解し、100℃で3
15 時間攪拌した。反応液を氷冷し 4 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH10 に調整した。反応液を酢酸エチル 100ml で抽出し、有機相を減圧下濃縮した。残さを NH-シリカゲルカラムで精製し、黄色結晶として表題化合物 800mg を得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (2H, m), 1.57 (4H, m), 2.41 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.98 (3H, s), 4.27 (2H, br s), 6.90 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=1.7Hz), 8.57 (1H, d, J=2.2Hz).

参考例 16

N-[6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-7-キノリニル]アセトアミド

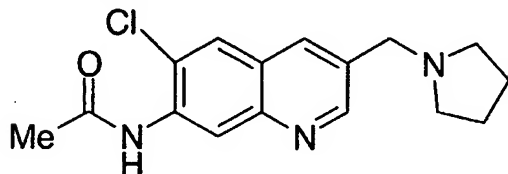


N-(5-アミノ-2-クロロフェニル)アセトアミドを用いて、参考例8と同様の操作を行うことにより、表題化合物を黄色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.12 (3H, s), 7.42 (1H, d, J=8.8Hz), 4.66 (2H, s), 7.56 (1H, d, J=8.8Hz), 7.94 (1H, s), 9.48 (1H, s), 9.63 (1H, s), 9.81 (1H, s).

参考例 17

N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミド

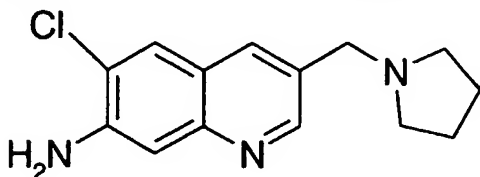


参考例16で得た N-[6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例8および参考例9と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を褐色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.81 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.55 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80 (1H, br s), 7.82 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=1.2Hz), 8.86 (1H, d, J=2.2Hz).

参考例 18

6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン

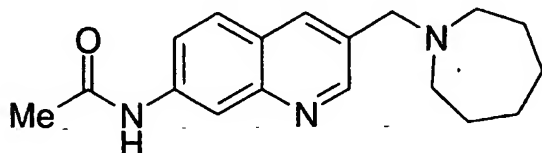


参考例17で得た N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例13と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80 (4H, m), 2.54 (4H, m), 3.72 (2H, s), 4.42 (2H, br s), 7.32 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, m), 8.72 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

参考例 19

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミド



5

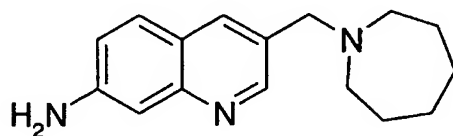
参考例 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.63 (8H, m), 2.24 (3H, s), 2.66 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.97 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.49 (1H, br s), 8.86 (1H, m).

10

参考例 20

3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニルアミン



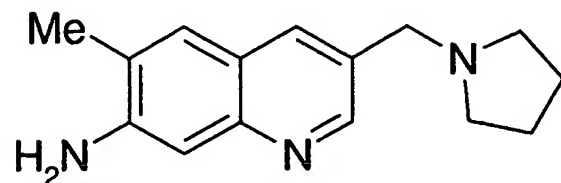
参考例 19 で得た N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62 (8H, m), 2.65 (4H, m), 3.74 (2H, s), 4.02 (2H, br s), 6.96 (1H, dd, $J=2.2, 8.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

参考例 21

6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン



20

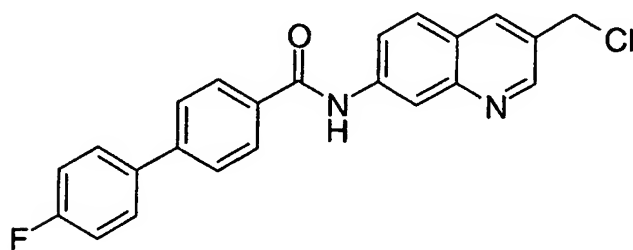
N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)アセトアミドを用いて、参考例 6、参考例 2、

参考例 3 および参考例 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.72 - 1.82 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.48 - 2.62 (4H, m), 3.71 (2H, s), 4.02 (2H, br), 7.22 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 2.1 Hz).

参考例 2 2

N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



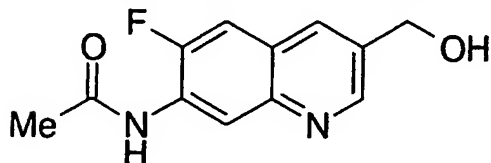
10 実施例 4 で得られた 4'-フルオロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (550 mg, 1.29 mmol) の THF (6.5 mL) 懸濁液にクロロ炭酸エチル (0.245 mL, 2.59 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

15 溶媒を減圧下留去した後、得られた残査をイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 (447 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5.02 (2H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 - 7.92 (4H, m), 7.99 - 8.05 (2H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.39 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.93 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.70 (1H, s).

参考例 2 3

N-[6-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-7-キノリニル]アセトアミド

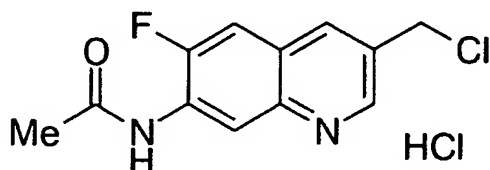


N-(5-アミノ-2-フルオロフェニル) アセトアミドを用いて、参考例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.18 (3H, s), 4.69 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.44 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 11.8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.78 (1H, s), 9.98 (1H, s).

参考例 2 4

N-[3-(クロロメチル)-6-フルオロ-7-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩

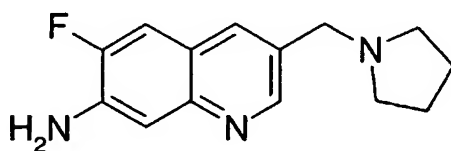


参考例 2 3 で得られた N-[6-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.33 (3H, s), 5.02 (2H, s), 8.13 (1H, d, J = 11.0 Hz), 9.11 (1H, s), 9.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.35 (1H, d, J = 6.8 Hz).

参考例 2 5

6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン

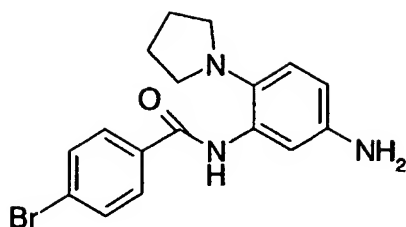


参考例 2 4 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-フルオロ-7-キノリニル]アセトアミド 塩酸塩を用いて、参考例 3 および参考例 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.80 (4H, m), 2.52 (4H, m), 3.73 (2H, s), 4.24 (2H, br), 7.32 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 1.5 Hz).

参考例 2 6

N-[5-アミノ-2-(1-ピロリジニル)フェニル]-4-プロモベンズアミド

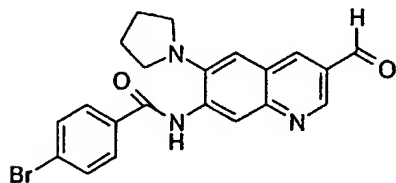


4-ブロモ-N-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ベンズアミド(5.00g, 14.7mmol)のジメチルスルホキシド(25ml)溶液にピロリジン(6.15ml, 73.7mmol)を加え、60℃で30分攪拌した。反応液に水を加えて生じた沈殿物を集め、水洗した。得られた沈殿物、還元鉄(4.12g, 73.7mmol)と塩化カルシウム(818mg, 7.37mmol)の85%エタノール水溶液(180ml)を3時間加熱還流させた後、放冷した。セライトろ過後、ろ液を濃縮し、水を加えてN-[5-アミノ-2-(1-ピロリジニル)フェニル]-4-ブロモベンズアミド(5.00g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.85 (4H, m), 2.91 (4H, m), 4.91 (2H, br), 6.35 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.66 (1H, s).

参考例27

4-ブロモ-N-[3-ホルミル-6-(1-ピロリジニル)-7-キノリニル]ベンズアミド

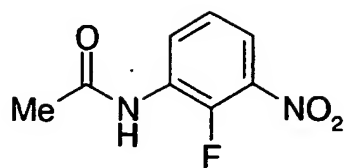


参考例26で得られたN-[5-アミノ-2-(1-ピロリジニル)フェニル]-4-ブロモベンズアミドを用いて参考例8-1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.91 (4H, m), 3.34 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.00 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.18 (1H, s), 10.34 (1H, s).

参考例28

N-(2-フルオロ-3-ニトロフェニル)アセトアミド



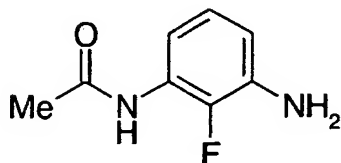
2-フルオロ-3-ニトロアニリン (18.2 g, 116 mmol) のピリジン溶液 (233 mL) に無水酢酸 (27.4 mL, 291 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残査をイソプロピルエーテルにより粉末として、

5 表題化合物 (19.2 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.30 (3H, s), 7.24-7.34 (1H, m), 7.56-7.70 (1H, br), 7.72-7.81 (1H, m), 8.64-8.72 (1H, m).

参考例 29

N-(3-アミノ-2-フルオロフェニル)アセトアミド



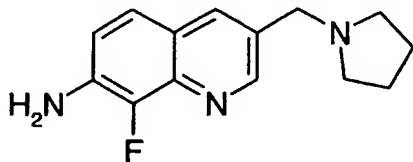
10

参考例 28 で得られた N-(2-フルオロ-3-ニトロフェニル)アセトアミド (18.2 g, 91.7 mmol) のエタノール溶液 (183 ml) に 10% パラジウム炭素 (1.82 g) とシクロヘキセン (27.9 mL, 275 mmol) を加え、窒素気流下 60 °C で 21 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合液をろ過した。ろ液を減圧下濃縮後、
15 得られた残査をイソプロピルエーテルにより粉末として、表題化合物 (14.2 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.20 (3H, s), 3.62-3.82 (2H, br), 6.48-6.58 (1H, m), 6.85-6.94 (1H, m), 7.28 - 7.46 (1H, br), 7.56-7.76 (1H, m).

参考例 30

20 8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリンアミン



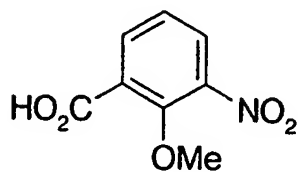
参考例 29 で得られた N-(3-アミノ-2-フルオロフェニル)アセトアミドを用

いて、参考例 6、参考例 2、参考例 3、および参考例 4 と同様の操作を順次
行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.80 (4H, m), 2.55 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.11 (2H, br), 7.06 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, m), 8.80 (1H, d, J = 2.1 Hz).

参考例 3 1

2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸



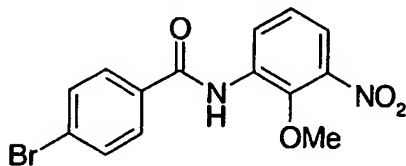
2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸 メチル(4.96g, 23.5mmol) のメタノール溶液
(50ml) に 1 規定水酸化ナトリウムを加え、50℃で2時間攪拌した。メタ
ノールを減圧留去し、水を加え、水層を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エ
チルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、
表題化合物(4.37g) を淡黄色結晶として得た。

融点：224-226℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.02 (3H, s), 7.25-7.34 (1H, m), 7.91 (1H, ddd, J = 0.6, 1.8, 8.0 Hz), 8.10 (1H, ddd, J = 0.8, 1.8, 8.4 Hz).

参考例 3 2

4-ブロモ-N-(2-メトキシ-3-ニトロフェニル)ベンズアミド



参考例 3 1 で得られた 2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸 (9.25g, 46.9mmol) の
tert-ブタノール溶液 (350ml) にトリエチルアミン (9.9ml, 70.35mmol) とジ
フェニルリン酸アジド (11.2ml, 51.6mmol) を加え、5 時間加熱還流した。溶
媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢

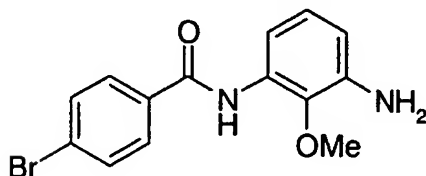
酸エチル)で精製し、目的化合物をジフェニルリン酸アジドの混合物(13.0g)として得た。この混合物の酢酸エチル溶液(50ml)に4規定塩化水素-酢酸エチル(100ml)を加え、50℃で2時間攪拌した。減圧濃縮し、生じた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄した。この結晶のテトラヒドロフラン懸濁液(150ml)に4-プロモベンゾイルクロリド(10.0g, 45.8mmol)を加え、氷冷下でトリエチルアミン(17.5ml, 125mmol)を滴下し、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、1規定水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物(14.2g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.99 (3H, s), 7.24-7.33 (1H, m), 7.64-7.79 (5H, m), 8.53 (1H, br) 8.78 (1H, dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz).

融点: 162-163℃

参考例 3 3

15 N-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)-4-プロモベンズアミド



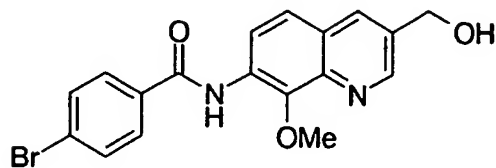
参考例 3 2 で得られた 4-プロモ-N-(2-メトキシ-3-ニトロフェニル)ベンズアミド(14.21g, 40.5mmol)の90%エタノール水溶液(440ml)に還元鉄(11.3g, 20.3mmol)、塩化カルシウム(2.25g, 20.3mmol)を加え、100℃で4時間攪拌した。鉄をセライトろ過し、エタノールで洗浄後、エタノールを減圧留去した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物(11.18g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.76-3.82 (5H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz), 8.37 (1H, br).

融点: 111-112℃

参考例 3 4

4-ブromo-N-[3-(ヒドロキシメチル)-8-メトキシ-7-キノリニル]ベンズアミド



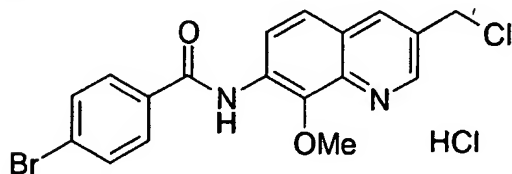
- 5 参考例 3 3 で得られた N-(3-アミノ-2-メトキシフェニル)-4-ブromoベンズアミドを用いて、参考例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.11 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.48 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.71-7.78 (3H, m), 7.96-8.03 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.02 (1H, s).

- 10 融点: 185-187°C

参考例 3 5

4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-8-メトキシ-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩



- 15 参考例 3 4 で得られた 4-ブromo-N-[3-(ヒドロキシメチル)-8-メトキシ-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

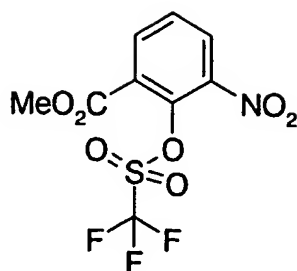
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 4.09 (3H, s), 5.07 (2H, s), 7.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 9.24 (2H, s).

- 20

融点: 167-169°C

参考例 3 6

3-ニトロ-2-[[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]安息香酸 メチル

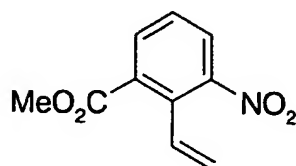


2-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸 メチル (10.03g, 50.9mmol) をテトラヒドロフラン (200ml) に溶解させ、氷冷下で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (13.3ml, 76.4mmol)、N-(メチルスルホニル)-N-フェニルメタンスルホンアミド (21.82g, 61mmol) を加え、室温で2日間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去し、酢酸エチルに溶解させ、飽和重曹水、1規定塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (16.7g) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.00 (3H, s), 7.60-7.68 (1H, m), 8.19-8.33 (2H, m).

参考例 3 7

3-ニトロ-2-ビニル安息香酸 メチル



参考例 3 6 で得られた 3-ニトロ-2-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ安息香酸 メチル (10g, 30.4mmol) の DMF 溶液 (150ml) にビニルトリ-n-ブチル錫 (10.7ml, 36.48mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.76g, 1.52mmol) を窒素気流下で加え、80℃で24時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (4.91g) を淡黄色結晶として得た。

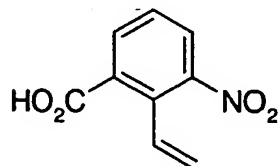
¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.89 (3H, s), 5.24 (1H, dd, J = 1.0, 17.6 Hz), 5.42

(1H, dd, $J = 1.2, 11.8$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 11.4, 17.6$ Hz), 7.44–7.52 (1H, m), 7.89 (1H, dd, $J = 1.4, 8.4$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz).

融点：44–45℃

5 参考例 3 8

3-ニトロ-2-ビニル安息香酸



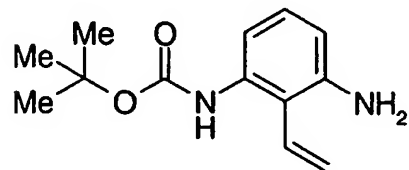
参考例 3 7 で得られた 3-ニトロ-2-ビニル安息香酸 メチル (4.91g, 23.7mmol) のメタノール溶液 (50ml) に 1 規定水酸化ナトリウム (50ml, 50mmol) を加え、50℃で1時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、水を
10 加え、水層をジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (4.23g) を淡黄色結晶として得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.26 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 5.40 (1H, dd, $J = 0.6, 13.2$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 11.4, 17.6$ Hz), 7.42–7.49 (1H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 1.2, 8.2$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz), 10–12 (1H, br).

融点：166–167℃ (結晶化溶媒：ヘキサン-酢酸エチル)

参考例 3 9

20 tert-ブチル 3-ニトロ-2-ビニルフェニルカルバメート



参考例 3 8 で得られた 3-ニトロ-2-ビニル安息香酸 (7.86g, 40.7mmol) の tert-ブタノール溶液 (400ml) にトリエチルアミン (8.6ml, 61.1mmol) とジフェニルリン酸アジド (9.65ml, 44.8mmol) を加え、24時間加熱還流した。

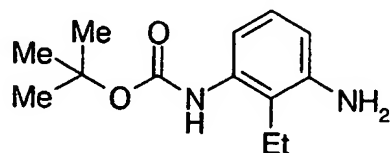
溶媒を減圧留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、表題化合物（9.99g）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.52 (9H, s), 5.43 (1H, dd, $J = 1.0, 18.0$ Hz), 5.72–5.78 (1H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 11.4, 18.4$ Hz), 7.02 (1H, br), 7.33–7.38 (1H, m), 7.42–7.59 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点：120–121°C

参考例 40

tert-ブチル 3-アミノ-2-エチルフェニルカルバメート



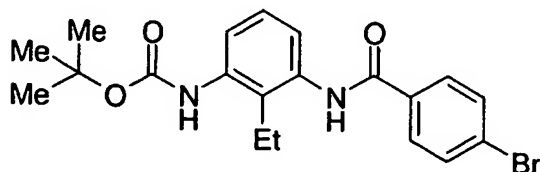
参考例 39 で得られた tert-ブチル 3-ニトロ-2-ビニルフェニルカルバメート (5.0g, 18.9mmol) のエタノール溶液 (100ml) に 5%パラジウム炭素 (1g) を加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。パラジウム炭素をセライトろ過により除去後、溶媒を減圧下に留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、表題化合物 (3.88g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.51 (9H, s), 2.52 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.62 (2H, br), 6.21 (1H, br), 6.48 (1H, dd, $J = 1.2, 8.1$ Hz), 6.96–7.02 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点：109–110°C

20 参考例 41

tert-ブチル 3-[(4-ブロモベンゾイル)アミノ]-2-エチルフェニルカルバメート



参考例 40 で得られた tert-ブチル 3-アミノ-2-エチルフェニルカルバメート (3.78g, 16.0mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50ml) にトリエチルアミ

ン (6.70ml, 48mmol) と 4-ブロモベンゾイルクロリド (3.87g, 17.6mmol) を氷冷下に加え、1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、1規定水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、表題

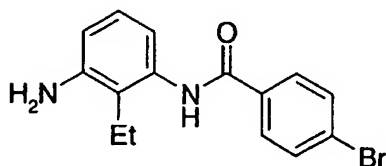
5 化合物 (6.58g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.17 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.52 (9H, s), 2.62 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.27 (1H, s), 7.19-7.27 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59-7.68 (6H, m).

融点: 181-183°C

10 参考例 4 2

N-(3-アミノ-2-エチルフェニル)-4-ブロモベンズアミド



参考例 4 1 で得られた tert-ブチル 3-[(4-ブロモベンゾイル)アミノ]-2-エチルフェニルカルバメート (6.48g, 15.45mmol) の酢酸エチル-テトラヒドロ

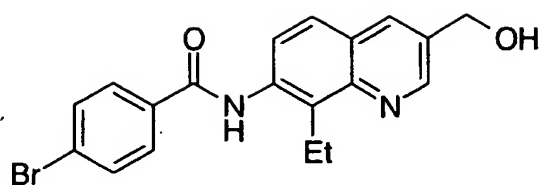
15 フラン溶液 (50ml-30ml) に 4 規定塩化水素-酢酸エチル (60ml) を加え、60°C で 3 時間攪拌した。水、炭酸カリウムを順に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、ろ過、減圧濃縮し、表題化合物 (4.53g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.57 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.70 (2H, br), 6.61 (1H, dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz), 7.02-7.09 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, br), 7.60-7.64 (3H, m), 7.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 169-170°C

参考例 4 3

4-ブロモ-N-[8-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



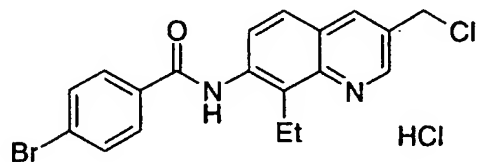
参考例 4 2 で得られた N-(3-アミノ-2-エチルフェニル)-4-ブロモベンズアミドを用いて参考例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₃) δ 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.74 (2H, s), 5.46 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.72-7.80 (3H, m), 7.84-8.00 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.25 (1H, s).

融点: 202-204℃

参考例 4 4

10 4-ブロモ-N-[3-(クロロメチル)-8-エチル-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩



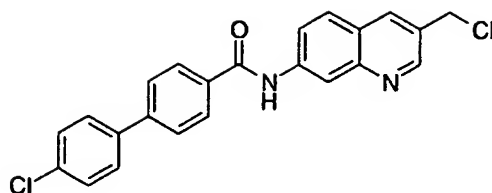
15 参考例 4.3 で得られた 4-ブロモ-N-[8-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて参考例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.30 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.33 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.10 (2H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.28-9.30 (2H, m).

融点: 170-172℃

20 参考例 4 5

4'-クロロ-N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

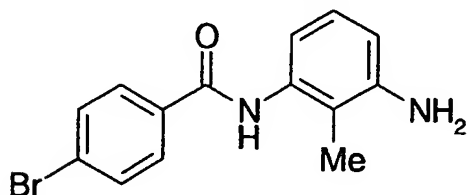


実施例 6 で得られた 4'-クロロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて参考例 2 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5.01 (2H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (2H, m), 8.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.82 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.67 (1H, s).

参考例 4 6

- 10 N-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-4-ブロモベンズアミド

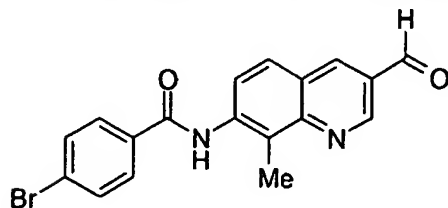


4-ブロモ-N-(2-メチル-3-ニトロフェニル)ベンズアミドを用いて、参考例 3 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.90 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.88 (1H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.81 (1H, s).

参考例 4 7

- 4-ブロモ-N-(3-ホルミル-8-メチル-7-キノリニル)ベンズアミド



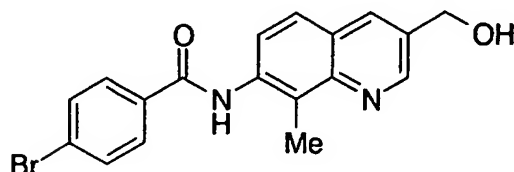
- 20 参考例 4 6 で得られた N-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-4-ブロモベンズアミ

ドを用いて参考例 8-1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 2.69 (3H, s), 7.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.94 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.32 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.26 (1H, s), 10.46 (1H, s).

参考例 4 8

4-ブromo-N-[3-(ヒドロキシメチル)-8-メチル-7-キノリニル]ベンズアミド

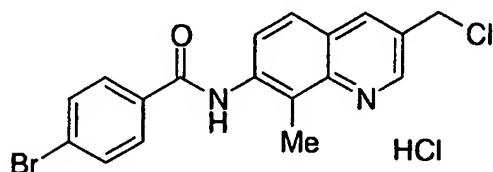


参考例 4 7 で得られた 4-ブromo-N-(3-ホルミル-8-メチル-7-キノリニル)ベンズアミドを用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.65 (3H, s), 4.74 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.48 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.89 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 10.31 (1H, s).

参考例 4 9

4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩



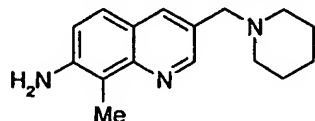
参考例 4 8 で得られた 4-ブromo-N-[3-(ヒドロキシメチル)-8-メチル-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CD_3OD) δ 2.74 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.76 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J =$

9.0 Hz), 9.25 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.26 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

参考例 5 0

8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニルアミン

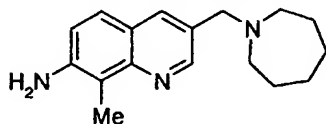


- 5 参考例 4 9 で得られた 4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル] ベンズアミド 塩酸塩を用いて、参考例 3 および参考例 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (2H, m), 1.56 (4H, m), 2.40 (4H, m), 2.59 (3H, s), 3.59 (2H, s), 4.02 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

参考例 5 1

3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニルアミン

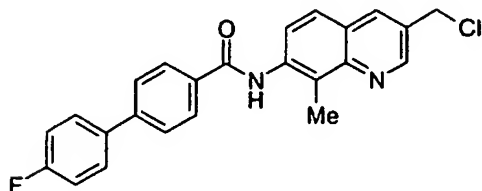


- 15 参考例 4 9 で得られた 4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル] ベンズアミド 塩酸塩を用いて、参考例 3 および参考例 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.62 (8H, m), 2.60 (3H, s), 2.65 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.99 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

20 参考例 5 2

N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

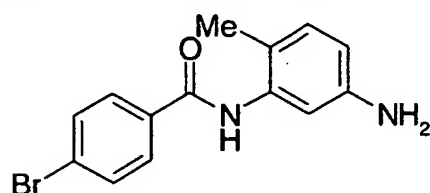


実施例 19 で得られた 4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.68 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.25-7.42 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74-7.93 (5H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.00 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.32 (1H, s).

参考例 5 3

N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-4-ブロモベンズアミド

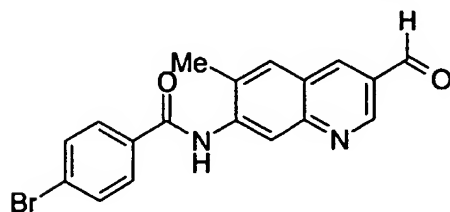


10 4-ブロモ-N-(2-メチル-5-ニトロフェニル)ベンズアミドを用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.22 (3H, s), 3.66 (2H, br), 6.42-6.52 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.54-7.68 (3H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz).

15 参考例 5 4

4-ブロモ-N-(3-ホルミル-6-メチル-7-キノリニル)ベンズアミド

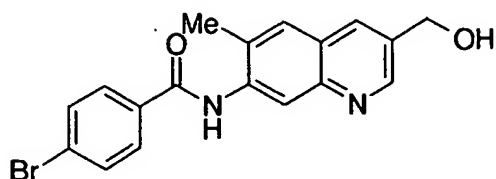


参考例 5 3 で得られた N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-4-ブロモベンズアミドを用いて、参考例 8-1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.52 (3H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.85 (1H, m), 9.22 (1H, m), 10.22 (2H, s).

20 参考例 5 5

4-ブromo-N-[3-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-7-キノリニル]ベンズアミド

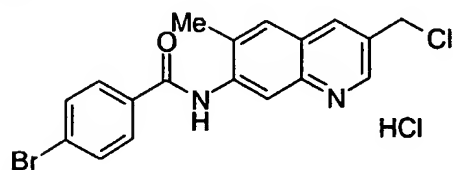


参考例 5 4 で得られた 4-ブromo-N-(3-ホルミル-6-メチル-7-キノリニル)ベンズアミドを用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.44 (3H, s), 4.71 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.46 (1H, m), 7.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, m), 8.80 (1H, m), 10.18 (1H, s).

参考例 5 6

10 4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩

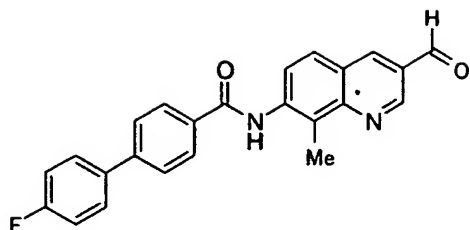


参考例 5 5 で得られた 4-ブromo-N-[3-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.55 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.79 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.34 (1H, s).

参考例 5 7

20 4'-フルオロ-N-(3-ホルミル-8-メチル-7-キノリニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



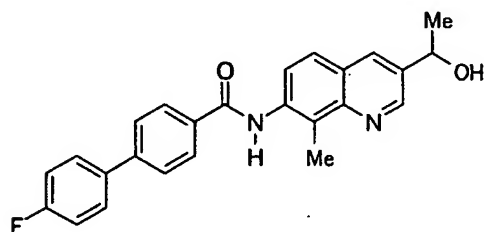
参考例 47 で得られた 4-プロモ-N-(3-ホルミル-8-メチル-7-キノリニル)ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.72 (3H, s), 7.30-7.44 (2H, m), 7.79-7.93 (5H, m), 8.06-8.20 (3H, m), 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.33 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.27 (1H, s), 10.43 (1H, s).

融点 : 236-239 °C (dec.) (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-テトラヒドロフラン)

参考例 58

- 10 4'-フルオロ-N-[3-(1-ヒドロキシエチル)-8-メチル-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 参考例 57 で得られた 4'-フルオロ-N-(3-ホルミル-8-メチル-7-キノリニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (1g) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (30ml) に、窒素気流下、室温で 3 M メチルマグネシウムブロミド (8.7ml) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を注意深く加えた後、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去して得られた残査を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化して、表題化合物 (0.85g) を淡黄色結晶として得た。

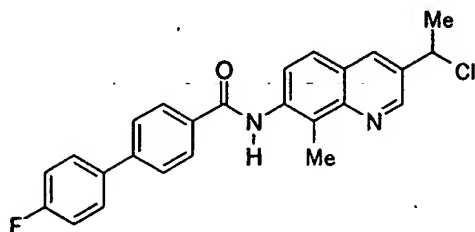
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.48 (3H, d, J = 6.2 Hz), 2.68 (3H, s), 4.90-5.10 (1H, m), 5.49 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.27-7.41 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.75-7.90 (5H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, d,

$J = 2.2 \text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 10.27 (1H, s).

融点: 189-192 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

参考例 5 9

5 N-[3-(1-クロロエチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

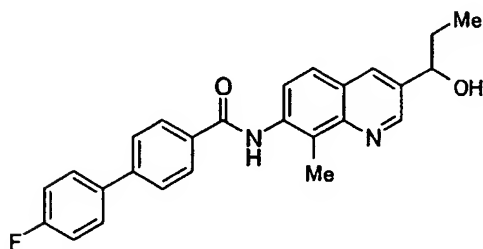


参考例 5 8 で得られた 4'-フルオロ-N-[3-(1-ヒドロキシエチル)-8-メチル-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.97 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 5.66 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 7.27-7.41 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.76-7.96 (5H, m), 8.15 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 9.07 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 10.35 (1H, s).

参考例 6 0

15 4'-フルオロ-N-[3-(1-ヒドロキシプロピル)-8-メチル-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 参考例 5 7 で得られた 4'-フルオロ-N-(3-ホルミル-8-メチル-7-キノリニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例 5 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

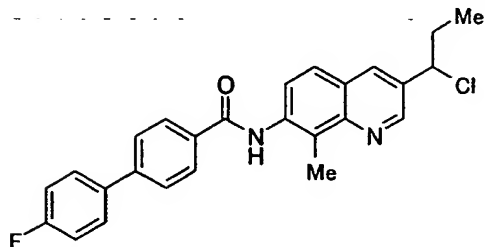
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.68-1.88 (2H, m), 2.68 (3H, s), 4.67-4.80 (1H, m), 5.47 (1H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 7.26-7.41 (2H,

m), 7.61 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73-7.90 (5H, m), 8.09-8.25 (3H, m), 8.91 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.28 (1H, s).

融点: 204-208 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

参考例 6 1

- 5 N-[3-(1-クロロプロピル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

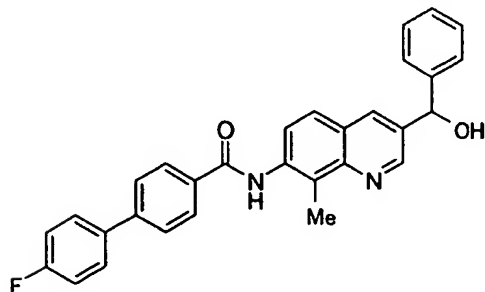


- 参考例 6 0 で得られた 4'-フルオロ-N-[3-(1-ヒドロキシプロピル)-8-メチル-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.01 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.12-2.37 (2H, m), 2.68 (3H, s), 5.37 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.26-7.44 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75-7.95 (5H, m), 8.05-8.22 (2H, m), 8.42 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.02 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.33 (1H, s).

- 15 参考例 6 2

4'-フルオロ-N-{3-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



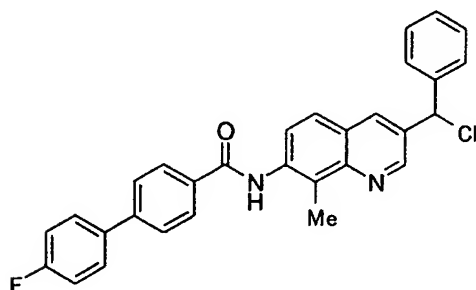
- 20 参考例 5 7 で得られた 4'-フルオロ-N-(3-ホルミル-8-メチル-7-キノリニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例 5 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆ + H₂O) δ: 2.64 (3H, s), 6.01 (1H, s), 7.20-7.53 (7H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77-7.91 (5H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.34 (1H, br), 8.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.30 (1H, s).

融点: 182-186 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

5 参考例 6 3

N-{3-[クロロ(フェニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}-4'-フルオロ
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

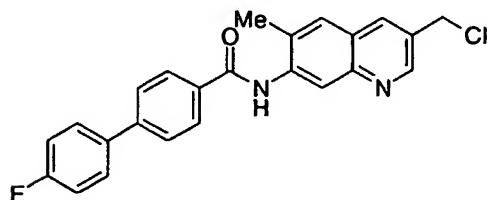


10 参考例 6 2 で得られた 4'-フルオロ-N-{3-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]-8-
メチル-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考
例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.67 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.25-7.50 (5H, m),
7.53-7.63 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.75-7.96 (5H, m), 8.10-8.21
(2H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.02 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.34 (1H,
s).

参考例 6 4

N-{3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル}-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニ
ル]-4-カルボキサミド

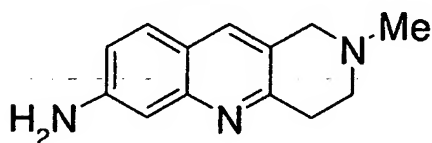


20 実施例 3 7 で得られた 4'-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチ
ル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例 2
2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.50 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.80-7.90 (5H, m), 8.12-8.18 (3H, m), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.17 (1H, s).

参考例 6 5

- 5 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6] ナフチリジン-7-アミン

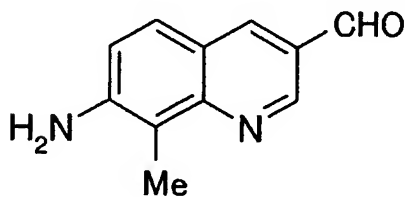


- 2,4-ジアミノベンズアルデヒド (1.00g, 7.34mmol)、1-メチル-4-ピペリジノン (1.08ml, 8.81mmol) と 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11ml) のエタノール (70ml) 溶液を 60℃で 16 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物を NH-シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテル (1:5) で粉末にすることにより、表題化合物 (666mg) を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.37 (3H, s), 2.71 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.56 (2H, s), 5.58 (2H, br), 6.80 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s).

参考例 6 6

7-アミノ-8-メチル-3-キノリンカルボアルデヒド



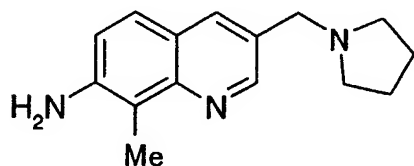
- 20 2-メチル-1,3-ベンゼンジアミン (30.0g, 246mmol) と 2-ジメチルアミノメチレン-1,3-ビス (ジメチルインモニオ) プロパン ビス-テトラフルオロボレート (263g, 737mmol) のイソプロパノール (500ml) 懸濁液を攪拌しながら、16 時間加熱還流した後、室温まで放冷した。反応液に 1 規定塩酸 (500ml) を加え、70℃で 5 時間加熱攪拌した後、室温まで放冷した。生じた沈殿物を集

め、水、アセトニトリルとイソプロピルエーテルにて洗浄した。得られた沈殿物 (61.6g) と炭酸カリウム (170g, 1.23mol) の酢酸エチル (500ml) - 水 (500ml) 懸濁液を 90℃ で加熱下、激しく攪拌した後、室温まで放冷した。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄、ついで硫酸ナトリウムで乾燥し、ガラスフィルターに充填したシリカゲル (100g) に通した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物を、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより表題化合物 35.4g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.43 (3H, s), 6.17 (2H, br), 7.15 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.03 (1H, s).

参考例 6 7

8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリンアミン

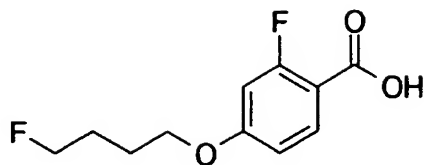


参考例 6 6 で得られた 7-アミノ-8-メチル-3-キノリンカルボアルデヒド (21.00g, 112.8mmol) のジクロロエタン (210ml) 懸濁液に、ピロリジン (28.28ml, 145.0mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (35.84g, 169.2mmol) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え激しく攪拌した後、有機層を分離した。有機相を減圧下濃縮し、残渣を NH-シリカゲルカラム (富士シリシア化学製、Pro. No. DM1020、展開溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより表題化合物 25.7g を粘ちゅうな油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79 (4 H, m), 2.54 (4H, m), 2.59 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.98 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.6Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=2.2Hz), 8.76 (1H, d, J=2.2Hz).

参考例 6 8

25 2-フルオロ-4-(4-フルオロブトキシ)安息香酸

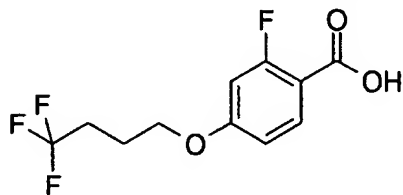


- 5 1-ブromo-4-フルオロブタン (3.57g, 23.1mmol) を 2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (3.00g, 19.2mmol)、エタノール (11.5ml)、水 (2.3ml)、水酸化カリウム (2.37g, 42.3mmol) の混合物に 80℃ で滴下し、80℃ で 17 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残さを水に溶解し、1N 塩酸を加え酸性とした後、不溶物を濾取、乾燥し、表題化合物 1.73g を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.82 (2H, m), 4.09 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.42 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.58 (2H, m), 6.86 (1H, m), 6.87 (1H, m), 7.80 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 12.84 (1H, s).

10 参考例 6 9

フルオロ-4-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)安息香酸

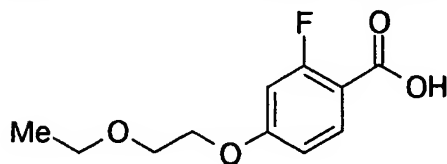


1,1,1-トリフルオロ-4-ヨードブタンを用いて、参考例 6 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.97 (2H, m), 2.44 (2H, m), 4.13 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, m), 7.84 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 14.44 (1H, s).

参考例 7 0

4-(2-エトキシエトキシ)-2-フルオロ安息香酸



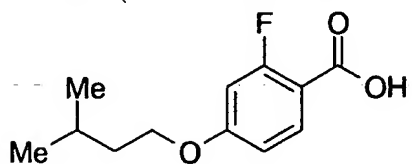
20

1-ブromo-2-エトキシエタンを用いて、参考例 6 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.48 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.68 (2H, m), 4.16 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 6.89 (1H, m), 7.79 (1H, m), 12.84 (1H, s).

参考例 7 1

5 2-フルオロ-4-(3-メチルブトキシ)安息香酸

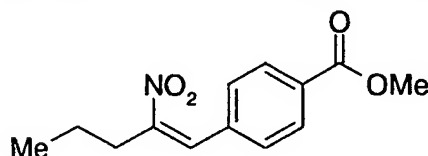


1-ヨード-3-メチルブタンを用いて、参考例 6 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.93 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.62 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 1.77 (1H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.87 (2H, m), 7.81 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 12.85 (1H, s).

参考例 7 2

4-[(1Z)-2-ニトロペンタ-1-エニル]安息香酸メチル

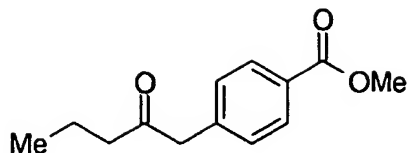


15 n-ブチルアミン (8.31ml, 84.1mmol) と 4-ホルミル安息香酸メチル (10.6g, 64.7mmol) を理論量の水が採取されるまで、ディーン・スターク装置で還流ベンゼン (50ml) で加熱した後、溶媒を減圧留去した。残さに氷酢酸 (30ml)、ニトロブタン (10.0g, 97.0mmol) を加え、110℃で4時間攪拌した後、室温まで放冷した。不溶物を濾取、乾燥し、表題化合物 7.53g を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.67 (2H, m), 2.78 (2H, m), 3.95 (3H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 8.10 (2H, ddd, $J=8.2, 2.0, 1.8\text{Hz}$).

参考例 7 3

25 4-(2-オキソペンチル)安息香酸メチル



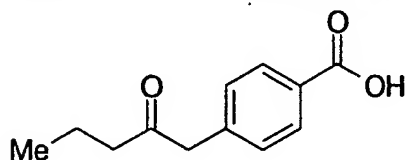
参考例 7 2 で得た 4-[(1Z)-2-ニトロペンタ-1-エニル]安息香酸メチル (5.50g, 22.0mmol) および鉄粉 (7.40g, 132mmol) のメタノール溶液 (82ml) に、濃塩酸 (37.0ml) を 65℃ で滴下し、65℃ で 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去

5 した。残さに水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和重曹水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、表題化合物 2.53 g を淡黄色液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=7.3Hz), 1.59 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.3Hz), 3.74 (2H, s), 3.91 (3H, s), 7.27 (2H, m), 7.99 (2H, dt, J=8.5, 1.9Hz).

参考例 7 4

4-(2-オキソペンチル)安息香酸

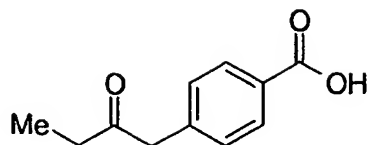


15 参考例 7 3 で得た 4-(2-オキソペンチル)安息香酸メチル (2.84g, 12.9mmol)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20ml)、メタノール (30ml) の混合物を 65℃ で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残さを水に溶解し、1N 塩酸を加え酸性とした後、不溶物を濾取、乾燥し、表題化合物 2.00g を淡黄色粉末として得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.82 (3H, t, J=7.4Hz), 1.49 (2H, m), 2.50 (2H, m), 3.85 (2H, s), 7.30 (2H, d, J=8.5Hz), 7.88 (2H, dt, J=8.3, 1.9Hz), 12.82 (1H, s).

参考例 7 5

4-(2-オキソブチル)安息香酸

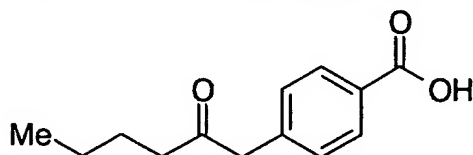


4-(2-オキソプロチル)安息香酸メチルを用いて、参考例 7 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 2.53 (2H, q, J=7.3Hz), 3.86 (2H, s), 7.29 (2H, dt, J=8.4, 1.9Hz), 7.87 (2H, dt, J=8.4, 1.9Hz), 12.88 (1H, s).

参考例 7 6

4-(2-オキソヘキシル)安息香酸

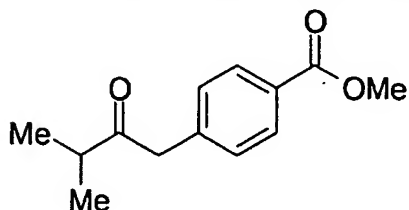


4-(2-オキソヘキシル)安息香酸メチルを用いて、参考例 7 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.83 (3H, t, J=7.3Hz), 1.22 (2H, m), 1.44 (2H, m), 2.50 (2H, m), 3.85 (2H, s), 7.28 (2H, d, J=8.4Hz), 7.86 (2H, dt, J=8.3, 1.8Hz), 12.83 (1H, s).

15 参考例 7 7

4-(3-メチル-2-オキソプロチル)安息香酸メチル



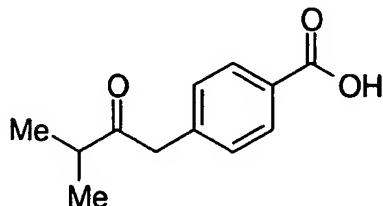
亜鉛粉末 (1.70g, 26.0mmol)、1,2-ジブロモエタン (0.087ml, 1.0mmol)、THF (2ml)の混合物を 65℃で 15 分攪拌した後、室温まで放冷した。反応液に塩化トリメチルシリル (0.1ml, 0.8mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した後、0℃に冷却した。反応液に 4-(プロモメチル)安息香酸メチル (4.93g, 21.5mmol)の THF 溶液 (11ml)を 0℃で滴下し、5℃で 3 時間攪拌し、有機亜鉛混合物を

得た。シアン化銅 (1.75g, 20.0mmol)、塩化リチウム (1.70g, 40.0mmol) およ
び THF (20ml) の混合物を -70°C に冷却し、有機亜鉛混合物を加え、 -20°C ま
で昇温した後、 -70°C に冷却した。反応液に塩化 2-メチルプロパノイル
(1.68ml, 16.0mmol) を加え、 0°C までゆっくり昇温した後、6 規定塩酸 (10ml)
5 を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル =
4 : 1) で精製し、表題化合物 3.05g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.72 (1H, m), 3.81 (2H, s),
3.91 (3H, s), 7.28 (2H, m), 8.00 (2H, dt, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$).

10 参考例 7 8

4-(3-メチル-2-オキソブチル)安息香酸

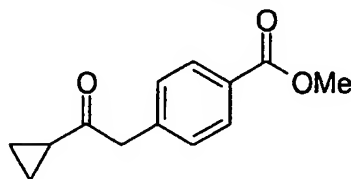


参考例 7 7 で得た 4-(3-メチル-2-オキソブチル)安息香酸メチルを用いて、参
考例 7 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.73 (1H, m), 3.83 (2H, s),
7.30 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.06 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

参考例 7 9

4-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)安息香酸メチル

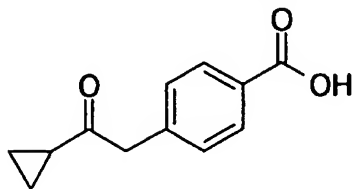


20 塩化シクロプロパンカルボニルを用いて、参考例 7 7 と同様の操作を行うこ
とにより、表題化合物を液体粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (2H, m), 0.88 (2H, m), 1.05 (1H, m), 2.90 (2H,
m), 3.92 (3H, s), 7.32 (2H, dt, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$), 7.97 (2H, dt, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$).

参考例 8 0

4-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)安息香酸

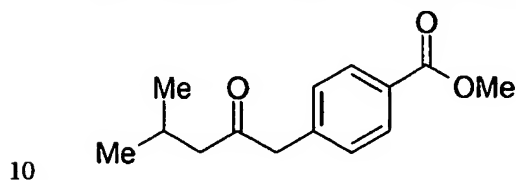


参考例 7 9 で得た 4-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)安息香酸メチルを用いて、参考例 7 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.88 (4H, m), 1.21 (1H, m), 2.80 (2H, s), 7.37 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 12.74 (1H, s).

参考例 8 1

4-(4-メチル-2-オキソペンチル)安息香酸メチル

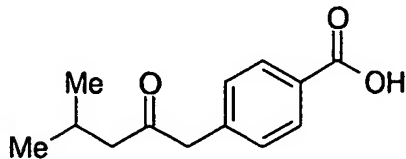


塩化 3-メチルブタノイルを用いて、参考例 7 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.15 (1H, m), 2.34 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.91 (3H, s), 7.27 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.4$, 1.8Hz).

参考例 8 2

4-(4-メチル-2-オキソペンチル)安息香酸



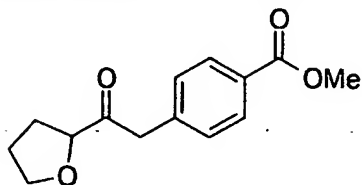
参考例 8 1 で得た 4-(4-メチル-2-オキソペンチル)安息香酸メチルを用いて、参考例 7 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.84 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.03 (1H, m), 2.39 (2H, d,

$J=7.0\text{Hz}$), 3.83 (2H, s), 7.29 (2H, dt, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$), 7.87 (2H, dt, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$), 12.85 (1H, s).

参考例 8 3

4-(2-オキソ-2-テトラヒドロフラン-2-イルエチル)安息香酸メチル



5

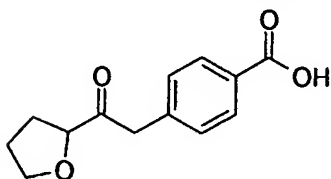
塩化テトラヒドロフラン-2-カルボニルを用いて、参考例 7 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.89 (3H, m), 2.18 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.91 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.39 (1H, m), 7.29 (2H, dt, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$), 7.99 (2H, dt, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$).

10

参考例 8 4

4-(2-オキソ-2-テトラヒドロフラン-2-イルエチル)安息香酸



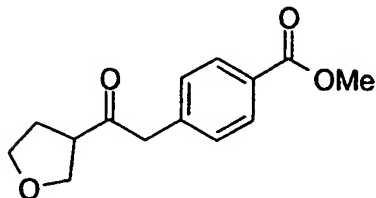
参考例 8 3 で得た 4-(2-オキソ-2-テトラヒドロフラン-2-イルエチル)安息香酸メチルを用いて、参考例 7 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色粉末として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.96 (4H, m), 3.84 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.41 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 12.85 (1H, s).

参考例 8 5

4-(2-オキソ-2-テトラヒドロフラン-3-イルエチル)安息香酸メチル



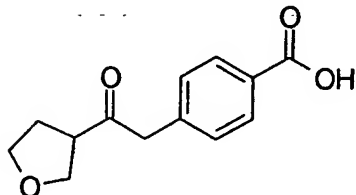
20

塩化テトラヒドロフラン-3-カルボニルを用いて、参考例 7 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, m), 3.30 (1H, m), 3.83 (2H, s), 3.87 (3H, m), 3.92 (3H, s), 7.28 (2H, dt, $J=8.5, 1.7\text{Hz}$), 8.02 (2H, dt, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$).

5 参考例 8 6

4-(2-オキソ-2-テトラヒドロフラン-3-イルエチル)安息香酸

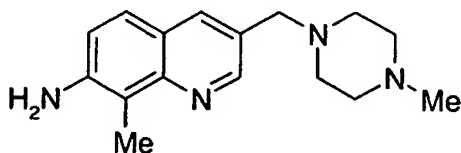


参考例 8 5 で得た 4-(2-オキソ-2-テトラヒドロフラン-3-イルエチル)安息香酸メチルを用いて、参考例 7 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.02 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.66 (2H, m), 3.79 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.98 (2H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.88 (2H, ddd, $J=8.4, 3.9, 2.1\text{Hz}$), 12.88 (1H, s).

参考例 8 7

15 8-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-7-キノリンアミン

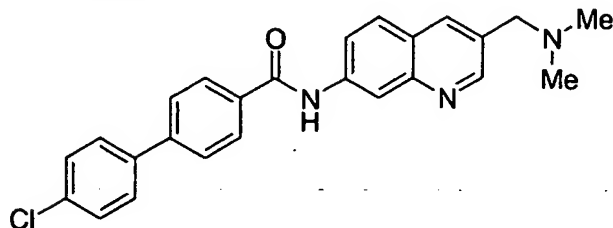


参考例 6 6 で得られた 7-アミノ-8-メチル-3-キノリンカルボアルデヒドを用いて、参考例 6 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 2.42 (8H, m), 2.59 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.00 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

実施例 1

4'-クロロ-N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



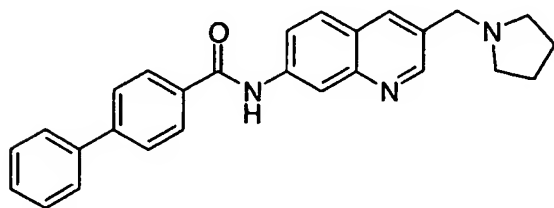
- 5 参考例 4 で得た N-[(7-アミノ-3-キノリニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (87mg, 0.432mmol)、4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (101mg, 0.432mmol) とジメチルアミノピリジン (52.8mg, 0.432mmol) のジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に、0℃でエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (101mg, 0.432mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に
- 10 酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテル (1:5) で粉末にすることにより、表題化合物 (120mg) を得た。

- 15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.21 (6H, s), 3.59 (2H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (2H, m), 8.13 (3H, m), 8.60 (1H, m), 8.79 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.63 (1H, s).
FABMS(pos): 416 [M+H]⁺

融点: 236-238℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

20 実施例 2

N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

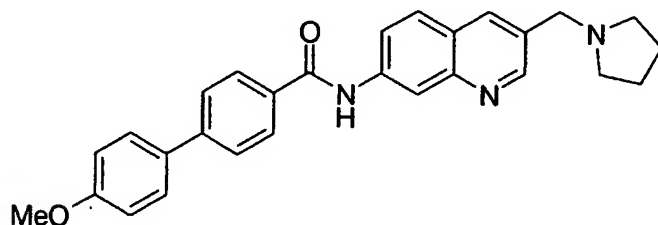
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.44 (1H, m), 7.53 (2H, m), 7.78 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (2H, m), 8.14 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.61 (1H, s).

FABMS(pos): 408 [M+H]⁺

融点: 192-194℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例 3

4'-メトキシ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

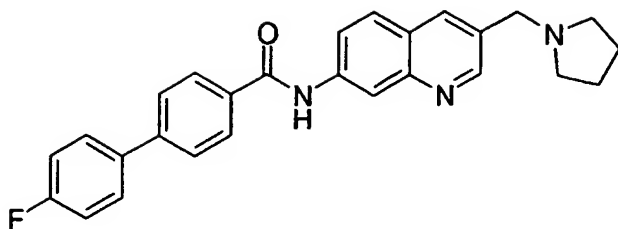
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.82 (3H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (2H, m), 8.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.81 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.57 (1H, s).

FABMS(pos): 438 [M+H]⁺

融点: 202-204℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 4

4'-フルオロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

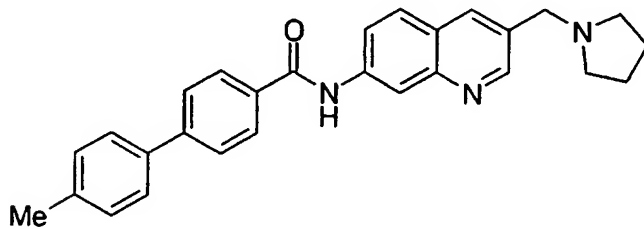
- 5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.85 (4H, m), 7.97 (2H, m), 8.14 (3H, m), 8.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.61 (1H, s).

FABMS(pos): 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 210-212°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例 5

4'-メチル-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

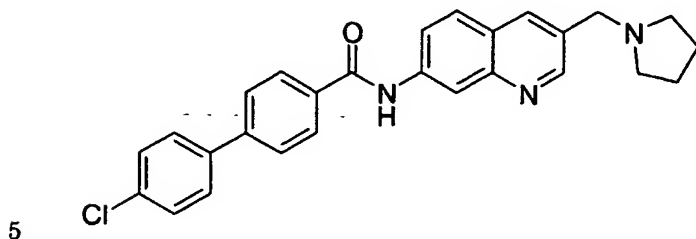
- 15 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.72 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (2H, m), 8.11 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.59 (1H, s).

20 FABMS(pos): 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点： 206-208℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 6

4'-クロロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (2H, m), 8.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.16 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.62 (1H, s).

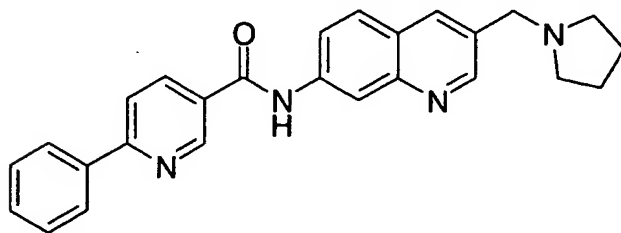
10

FABMS(pos): 442 [M+H]⁺

融点： 217-220℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

15 実施例 7

6-フェニル-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 6-フェニルニコチン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

20

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.76 (2H, s), 7.55 (3H, m), 7.96 (2H, m), 8.20 (4H, m), 8.45 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.59

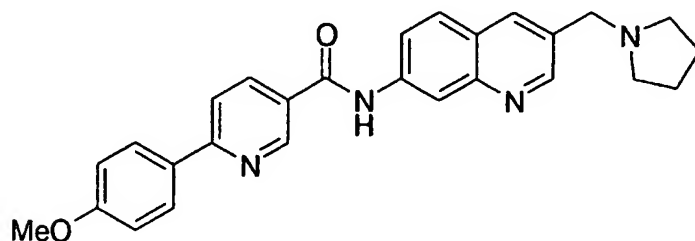
(1H, s), 8.82 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.76 (1H, s).

FABMS(pos): 409 [M+H]⁺

融点: 208-210℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 実施例 8

6-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド



10 参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 6-(4-メトキシフェニル)ニコチン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

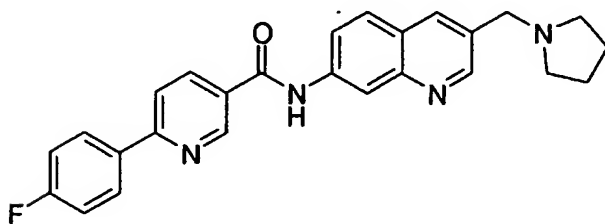
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.77 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.10 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.96 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.19 (3H, m), 8.40 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 8.58 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.21 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.72 (1H, s).

FABMS(pos): 439 [M+H]⁺

融点: 246-248℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 9

20 6-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と

6-(4-フルオロフェニル)ニコチン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

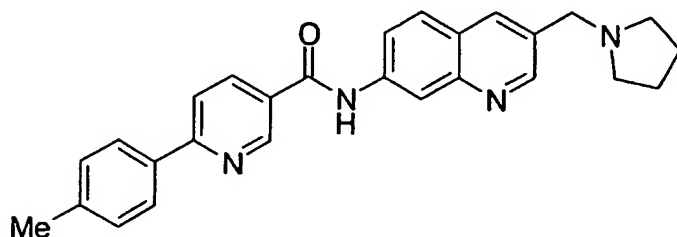
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.76 (2H, s), 7.38 (2H, m), 7.96 (2H, m), 8.18 (2H, m), 8.28 (2H, m), 8.45 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.59 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.76 (1H, s).

FABMS(pos): 427 [M+H]⁺

融点: 218-220℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 10

10 6-(4-メチルフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 6-(4-メチルフェニル)ニコチン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.96 (2H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.17 (2H, m), 8.42 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.59 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.23 (1H, m), 10.74 (1H, s).

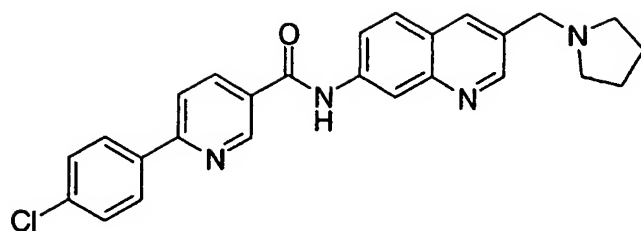
20 FABMS(pos): 423 [M+H]⁺

融点: 226-228℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 11

6-(4-クロロフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド

135



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 6-(4-クロロフェニル)ニコチン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

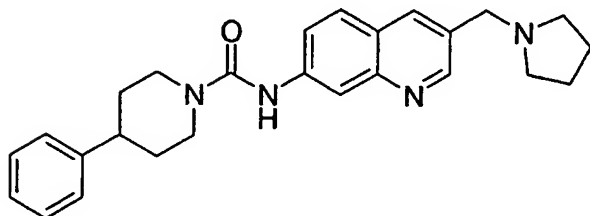
- 5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.62 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.96 (2H, m), 8.17–8.26 (4H, m), 8.47 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz), 8.59 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.26 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 10.77 (1H, s).

FABMS(pos): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 融点: 223–225°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 2

4-フェニル-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド



- 15 参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩 (150mg, 0.569mmol) とトリエチルアミン (0.0791ml, 0.569mmol) のジメチルアセトアミド (3ml) 溶液に 0°C でカルボニルジイミダゾール (111mg, 0.682mmol) を加え、1 時間攪拌した。得られる溶液に 4-フェニルピペリジン塩酸塩を室温で加え、2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテル (1 : 5)
- 20

で粉末にすることにより、表題化合物 (18.8mg) を得た。

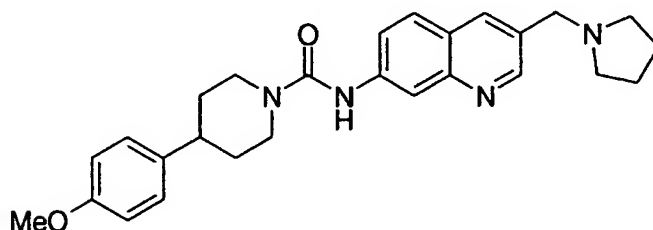
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.59-1.67 (2H, m), 1.71 (4H, m), 1.81-1.85 (2H, m),
2.50 (4H, m), 2.77 (1H, m), 2.94 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.32-4.36 (2H,
5 m), 7.18-7.34 (5H, m), 7.73-7.82 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, d,
J = 2.1 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.87 (1H, s).

FABMS(pos): 415 [M+H]⁺

融点: 222-224℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 13

4-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-1-
10 ピペリジンカルボキサミド



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と
4-(4-メトキシフェニル)ピペリジンを用いて、実施例 12 と同様の操作を行
うことにより、表題化合物を得た。

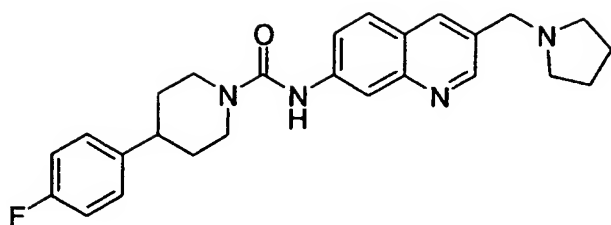
15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.55-1.62 (2H, m), 1.71 (4H, m), 1.78-1.82 (2H, m),
2.49 (4H, m), 2.71 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.72 (5H, m), 4.31-4.35 (2H,
m), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (2H, m),
8.07 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.88 (1H, s).

FABMS(pos): 445 [M+H]⁺

20 融点: 241-243℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 14

4-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-1-
ピペリジンカルボキサミド



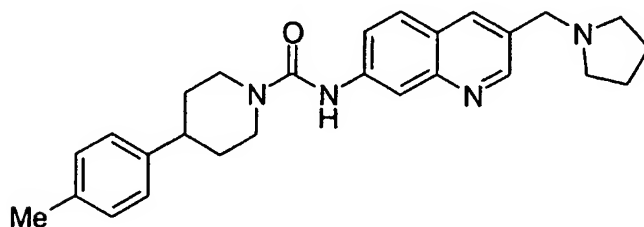
参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 4-(4-フルオロフェニル)ピペリジンを用いて、実施例 1 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.56-1.64 (2H, m), 1.71 (4H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 2.47 (4H, m), 2.78 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.31-4.36 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.73-7.82 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.87 (1H, s). FABMS(pos): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 融点: 239-241°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 5

4-(4-メチルフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド



- 15 参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 4-(4-メチルフェニル)ピペリジンを用いて、実施例 1 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

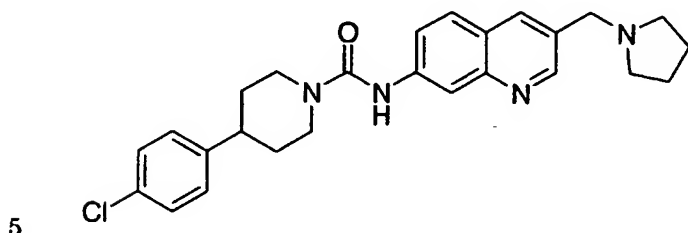
- ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.55-1.65 (2H, m), 1.71 (4H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.72 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.72 (2H, s),
20 4.31-4.35 (2H, m), 7.09-7.17 (4H, m), 7.73-7.82 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.72 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.88 (1H, s).

FABMS(pos): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点： 244-246℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 1 6

4-(4-クロロフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 5 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩と 4-(4-クロロフェニル) ピペリジンを用いて、実施例 1 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

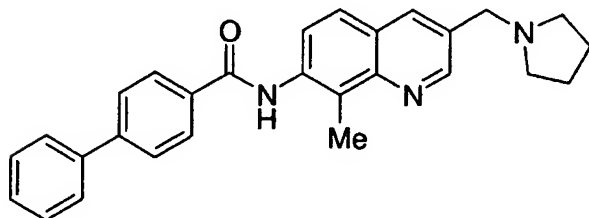
10 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.56-1.64 (2H, m), 1.71 (4H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 2.47 (4H, m), 2.79 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.31-4.36 (2H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 7.72-7.82 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 8.87 (1H, s).

FABMS(pos): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点： 249-251℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

15 実施例 1 7

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.81 (2H,

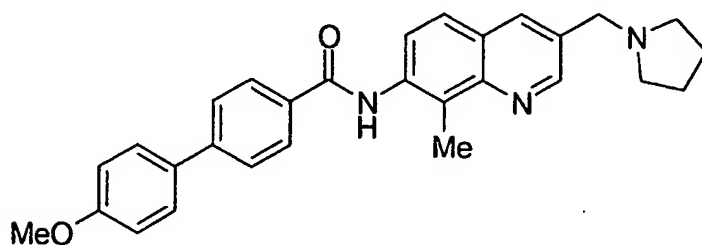
s), 7.46 (1H, m), 7.53 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.77–7.88 (5H, m), 8.15 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.28 (1H, s).

FABMS(pos): 422 $[M+H]^+$

- 5 融点: 184–186°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–イソプロピルエーテル)

実施例 18

4'-メトキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 参考例7で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例4および実施例1と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

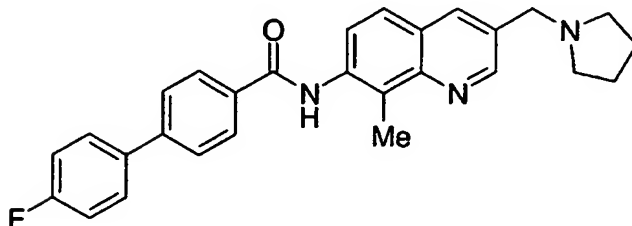
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.82 (3H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.83 (3H, m), 8.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.23 (1H, s).

FABMS(pos): 452 $[M+H]^+$

融点: 210–213°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル–イソプロピルエーテル)

実施例 19

- 20 4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

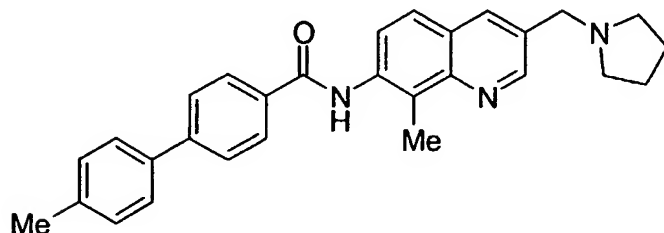
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.81-7.87 (5H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.28 (1H, s).

FABMS(pos): 440 [M+H]⁺

融点: 220-222℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例 20

4'-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

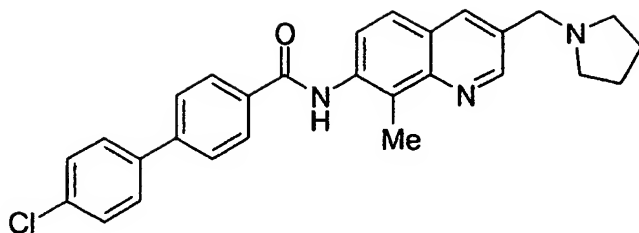
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.61-7.72 (3H, m), 7.81-7.85 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1H, m), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.27 (1H, s).

FABMS(pos): 436 [M+H]⁺

融点: 177-179℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 21

4'-クロロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

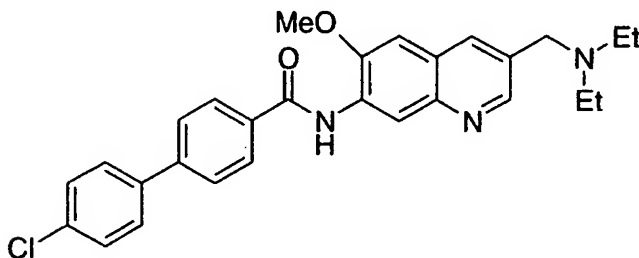
- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.81-7.89 (5H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.29 (1H, s).

FABMS (pos): 456 [M+H]⁺

- 10 融点: 227-229°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 2 2

4'-クロロ-N-{3-[(ジエチルアミノ)メチル]-6-メトキシ-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (100mg, 0.430mmol) をテトラヒドロフラン 5ml に溶解した。反応液に塩化オキサリル (0.0375ml, 0.430mmol) と DMF 1 滴を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た淡褐色結晶を DMF (1ml) に溶解し、参考例 1 3 で得た 3-[(ジエチルアミノ)メチル]-6-メトキシ-7-キノリニルアミン (111mg, 0.430mmol)
- 20 の DMF (1ml) 溶液と、トリエチルアミン (0.0719ml, 0.516mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 20ml を加え、炭酸カリウム水溶液 10ml と飽和食塩水 5ml の混合溶液、次いで飽和食塩水 10ml と水 10ml の混

合溶液で洗浄した。有機相を NH-シリカゲルカラムで精製し、析出した結晶を酢酸エチル：イソプロピルエーテル＝2：1で洗浄した。結晶をろ取後、乾燥して、表題化合物 27.5mg を淡黄色結晶として得た。

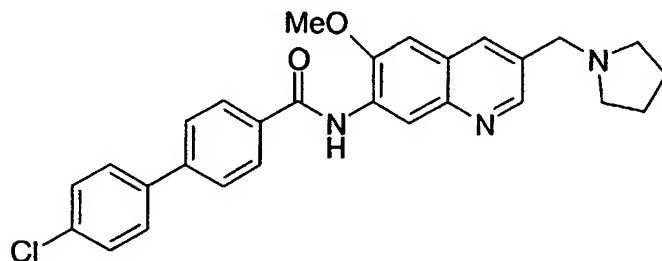
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.02 (6H, m), 2.50 (4H, m), 3.71 (2H, s), 4.02 (3H, s), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.3Hz), 7.81 (2H, d, J=8.5), 7.87 (2H, d, J=8.3Hz), 8.10 (3H, m), 8.63 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.65 (1H, s).

FABMS(pos): 474 [M+H]⁺

融点: 271℃(dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 2 3

10 4'-クロロ-N-[6-メトキシ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 1 4 で得た 6-メトキシ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 2 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色結晶として得た。

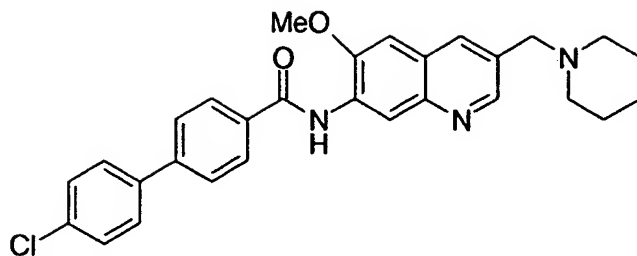
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.76 (2H, br s), 4.02 (3H, s), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.81 (2H, d, J=8.5), 7.87 (2H, d, J=8.5Hz), 8.10 (3H, m), 8.64 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=2.0Hz), 9.65 (1H, s).

20 FABMS(pos): 472 [M+H]⁺

融点: 271℃(dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 2 4

4'-クロロ-N-[6-メトキシ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 15 で得た 6-メトキシ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 2-2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

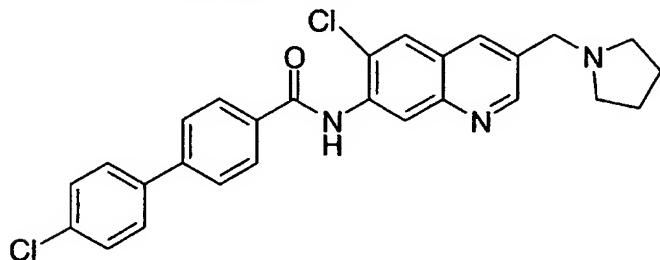
- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.40 (2H, m), 1.52 (4H, m), 3.62 (4H, m), 3.62 (2H, br s), 4.02 (3H, s), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.5$), 7.87 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.11 (3H, m), 8.64 (1H, s), 8.67 (1H, m), 9.65 (1H, s).

FABMS(pos): 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 融点: 236°C (dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 25

4'-クロロ-N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 参考例 18 で得た 6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 22 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色結晶として得た。

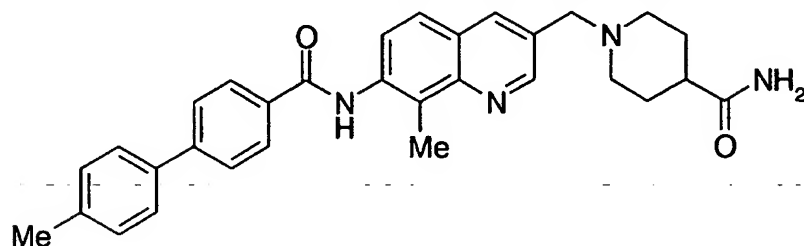
- ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.80 (2H, br s), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.5$), 7.89 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.28 (3H, m), 8.88 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.33 (1H, s).

FABMS(pos): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 188°C (dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 2 6

1-[8-メチル-7-[(4'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]-3-キノリニル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサミド



- 5 1) 実施例 20 で得た 4'-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (50mg, 0.115mmol) をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、氷冷した。反応液に炭酸カリウム (23.8mg, 0.172mmol)、クロロ炭酸エチル (0.0165ml, 0.172mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 20ml を加え、炭酸カリウム水溶液
10 10ml で洗浄した。析出した結晶をテトラヒドロフランに溶解後、NH-シリカゲルカラムで精製し、淡黄色結晶として N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 75mg を得た。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.37 (3H, s), 2.67 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.69 (3H, m), 7.84 (2H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, m), 8.13 (2H, d, J=8.3Hz), 8.42 (1H, d, J=2.4Hz), 8.99 (1H, d, J=2.2Hz), 10.28 (1H, s).
15 2) 上記 1) で得た N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 75mg を DMF 1ml に懸濁した。反応液に炭酸カリウム (47.6mg, 0.344mmol)、4-ピペリジンカルボキサミド (17.7mg, 0.126mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル
20 20ml を加え、炭酸カリウム水溶液 10ml と飽和食塩水 5ml の混合溶媒、次いで飽和食塩水 10ml と水 10ml の混合溶媒で洗浄した。有機相を減圧下濃縮し、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 23.0mg を淡黄色結晶として得た。

- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.86 (2H, m), 3.67 (2H, s), 6.70 (1H,
25 m),

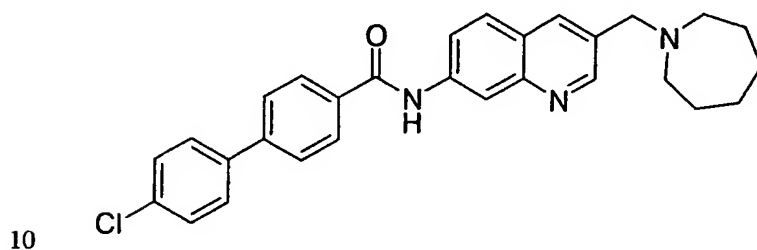
br s), 7.20 (1H, br s), 7.31 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.86 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 10.26 (1H, s).

5 FABMS(pos): 493 $[M+H]^+$

融点: 287°C (dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル)

実施例 27

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル]-4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 20 で得た 3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

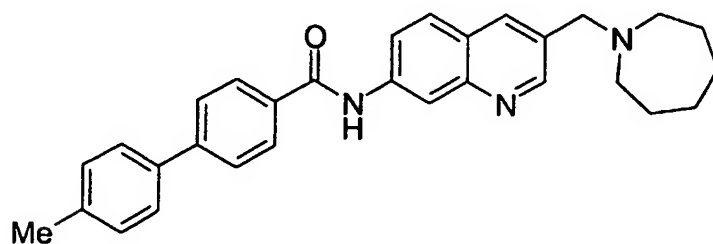
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.64 (4H, m), 3.80 (2H, br s), 7.58 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.89 (2H, m), 7.98 (2H, m), 8.13 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.83 (1H, m), 10.61 (1H, s).

15 FABMS(pos): 470 $[M+H]^+$

融点: 204°C (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 28

20 N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 20 で得た 3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実

実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

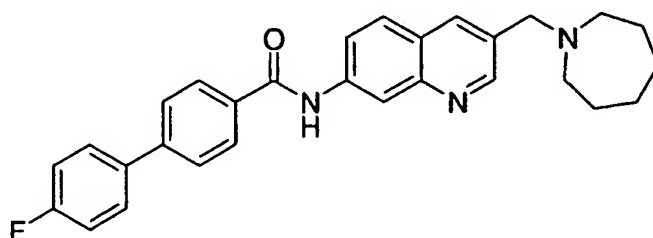
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.37 (3H, s), 2.65 (4H, m), 3.81 (2H, br s), 7.33 (2H, d, J=8.1Hz), 7.68 (2H, d, J=8.1Hz), 7.85 (2H, d, J=8.5Hz), 7.96 (2H, m), 8.11 (2H, d, J=8.5Hz), 8.15 (1H, s), 8.58 (1H, m), 8.83 (1H, m), 10.58 (1H, s).

FABMS(pos): 450 [M+H]⁺

融点: 209℃ (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 2 9

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 2 0 で得た 3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

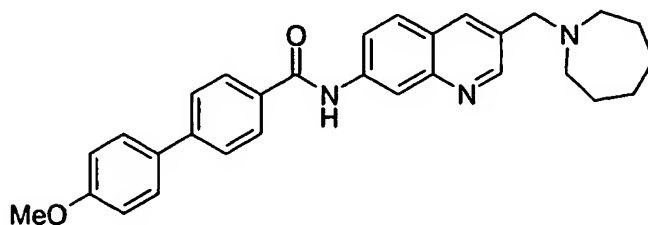
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.64 (4H, m), 3.80 (2H, br s), 7.36 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.86 (2H, d, J=8.1Hz), 7.97 (2H, m), 8.12 (2H, d, J=8.5Hz), 8.15 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.83 (1H, m), 10.60 (1H, s).

FABMS(pos): 454 [M+H]⁺

融点: 202℃ (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 0

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 20 で得た 3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

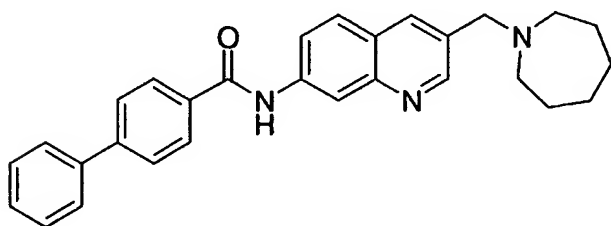
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.64 (4H, m), 3.80 (2H, br s), 3.82 (3H, s), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.74 (2H, d, J=8.8Hz), 7.83 (2H, d, J=8.5Hz), 7.96 (2H, m), 8.09 (2H, d, J=8.5Hz), 8.14 (1H, s), 8.58 (1H, m), 8.83 (1H, m), 10.56 (1H, s).

FABMS(pos): 466 [M+H]⁺

融点: 212℃ (dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 1

10 N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 20 で得た 3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.64 (4H, m), 3.80 (2H, br s), 7.44 (1H, m), 7.52 (2H, m), 7.78 (2H, d, J=7.1Hz), 7.88 (2H, d, J=8.3Hz), 7.96 (2H, m), 8.13 (2H, d, J=8.3Hz), 8.15 (1H, s), 8.58 (1H, m), 8.83 (1H, m), 10.61 (1H, s).

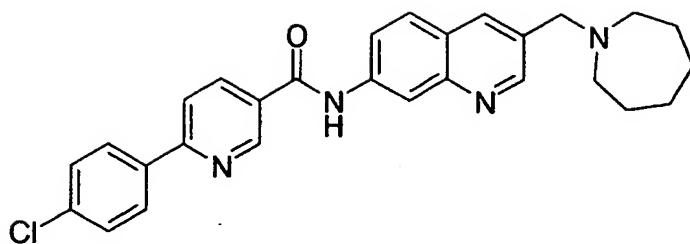
FABMS(pos): 436 [M+H]⁺

20 融点: 205℃ (dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 2

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル]-6-(4-クロロフェニル)ニコチンアミド

148



参考例 20 で得た 3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

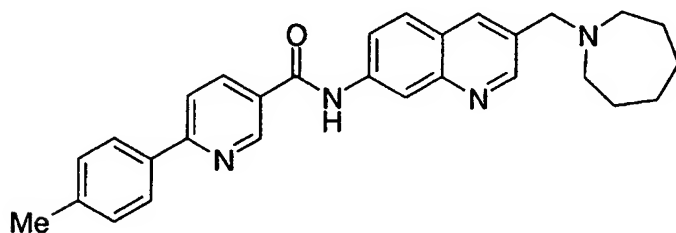
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58 (8H, m), 2.64 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.61 (2H, m), 7.96 (2H, s), 8.15 (1H, m), 8.23 (3H, m), 8.47 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.26 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 10.76 (1H, s).

FABMS(pos): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 233°C (dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例 33

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル]-6-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド



参考例 20 で得た 3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

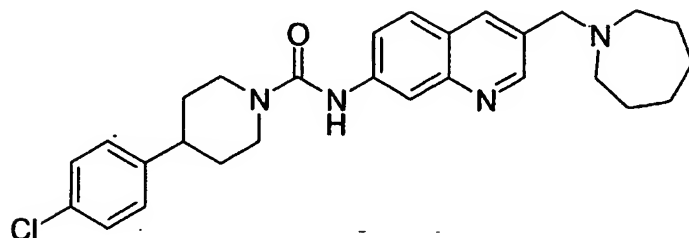
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.59 (8H, m), 2.39 (3H, s), 2.65 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.36 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.96 (2H, s), 8.11 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.43 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.23 (1H, dd, $J=3.1, 0.7\text{Hz}$), 10.73 (1H, s).

20 FABMS(pos): 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 237°C (dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 34

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル]-4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 20 で得た 3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

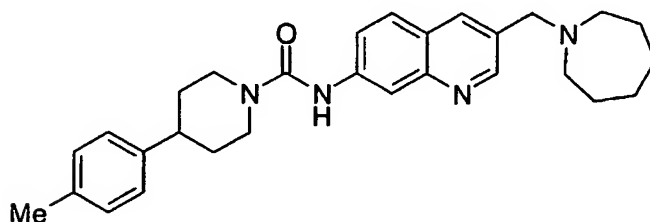
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58 (10H, m), 1.81 (2H, m), 2.61 (4H, m), 2.78 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.34 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=1.7, 8.7\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.87 (1H, s).

10 FABMS(pos): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 247°C (dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 35

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド



15

参考例 20 で得た 3-(1-アゼパニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 12 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.58 (10H, m), 1.80 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.61 (4H, m), 2.72 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.32 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.86 (1H, s).

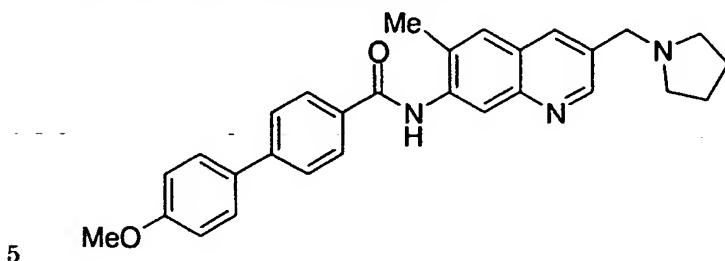
20

FABMS(pos): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: : 240℃ (dec.) (洗浄溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 6

4'-メトキシ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド



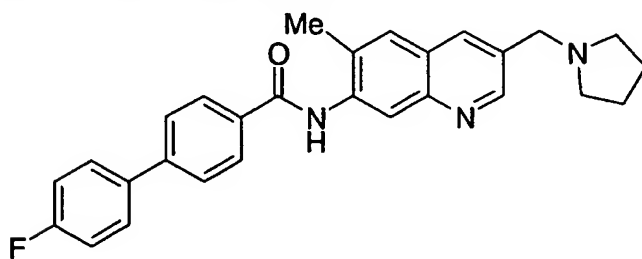
参考例 2 1 で得た 6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン
と 4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.80 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.55 (4H, m), 3.77 (2H,
10 s), 3.86 (3H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz),
7.62 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.97
(2H, m), 8.74 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 1.8 Hz).

融点: 194 - 198 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 7

15 4'-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 2 1 で得られた 6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルア
ミンと 4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同
様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.56 (4H, m), 3.78 (2H,
s), 7.12 - 7.22 (2H, m), 7.54 - 7.72 (5H, m), 7.94 - 8.04 (4H, m), 8.75

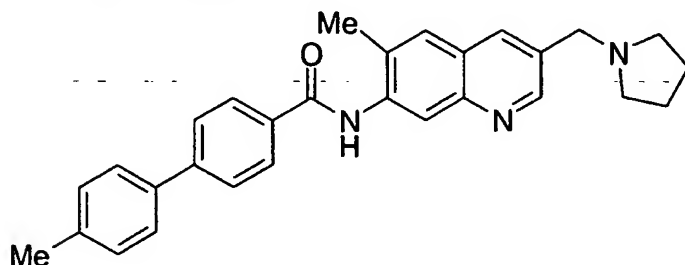
(1H, s), 8.83 (1H, d, J = 1.6 Hz).

融点: 182 - 187 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 8

4'-メチル-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビ

5 フェニル]-4-カルボキサミド



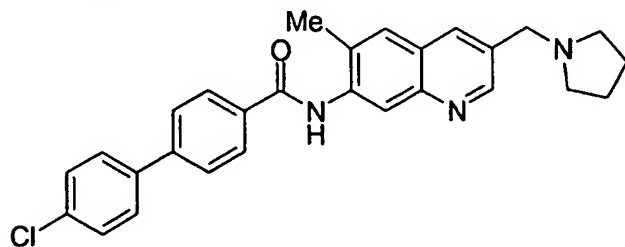
参考例 2 1 で得られた 6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミンと 4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.81 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.56 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (2H, m), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.76 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 1.8 Hz).

融点: 191 - 193 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

15 実施例 3 9

4'-クロロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 参考例 2 1 で得られた 6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミンと 4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.79 (2H,

s), 7.40 - 7.49 (2H, m), 7.54 - 7.72 (5H, m), 7.90 - 8.04 (4H, m), 8.76 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 2.2 Hz).

元素分析 $C_{28}H_{26}N_3ClO$ として

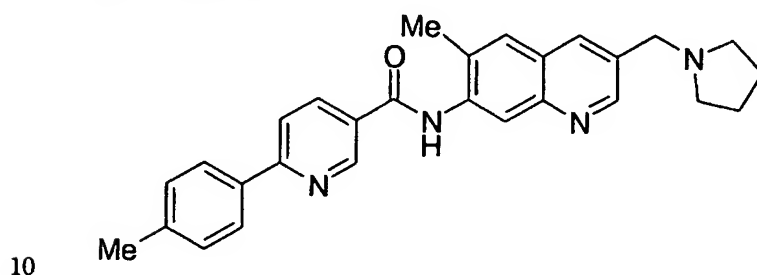
計算値: C, 73.75; H, 5.75; N, 9.22; Cl, 7.78.

5 実験値: C, 73.47; H, 5.64; N, 9.12, Cl, 7.82.

融点: 214 - 217 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 40

6-(4-メチルフェニル)-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド



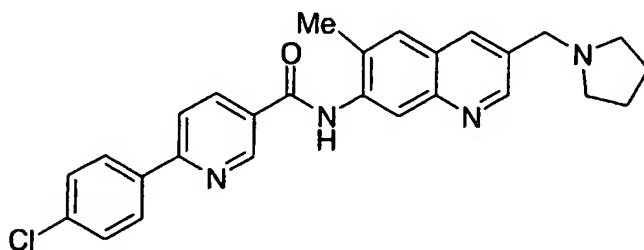
参考例 21 で得られた 6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミンと 6-(4-メチルフェニル)ニコチン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.82 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 - 8.04 (4H, m), 8.33 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 8.75 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.19 (1H, d, J = 1.6 Hz).

融点: 214 - 218 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 41

20 6-(4-クロロフェニル)-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド



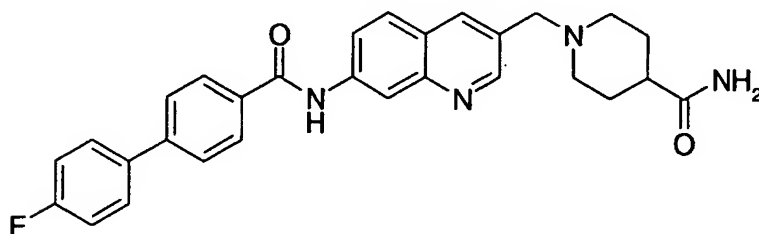
参考例 2 1 で得られた 6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミンと 6-(4-クロロフェニル)ニコチン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 - 8.07 (4H, m), 8.35 (1H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 8.74 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.20 (1H, d, J = 2.0 Hz).

融点: 232 - 237 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 4 2

10 1-[(7-[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ}-3-キノリニル)メチル]-4-ピペリジンカルボキサミド



参考例 2 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (150 mg, 0.384 mmol)、4-ピペリジンカルボキサミド (68.0 mg, 0.531 mmol) と炭酸カリウム (73.0 mg, 0.528 mmol) のジメチルホルムアミド (2.0 ml) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1N NaOH を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (43.8 mg) を得た。

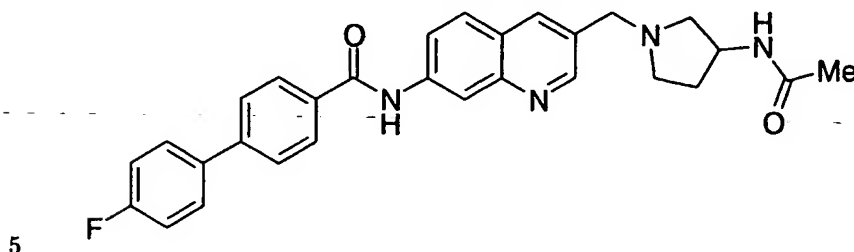
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.50 - 1.76 (4H, m), 1.91 - 2.12 (3H, m), 2.87 (2H, m), 3.64 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 - 7.90 (4H, m), 7.98 (2H, s), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.15 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.62 (1H, s).

FABMS(pos): 483 [M+H]⁺

融点： 261 - 265 °C (結晶化溶媒： 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 4 3

N-(3-([3-(アセチルアミノ)-1-ピロリジニル]メチル)-7-キノリニル)-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 2 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドと N-(3-ピロリジニル)アセトアミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.57 (1H, m), 1.78 (3H, s), 2.11 (1H, m), 2.31 - 2.84 (2H, m), 2.65 - 2.75 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.16 (1H, br), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.80 - 8.06 (7H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.13 - 8.19 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.63 (1H, s).

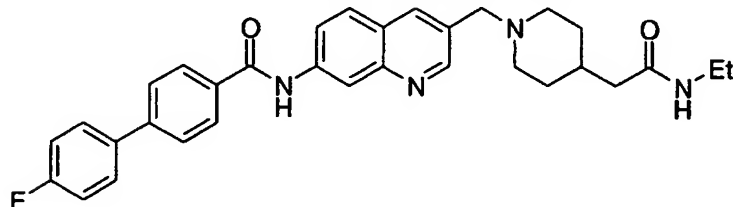
10

FABMS(pos): 483 [M+H]⁺

15 融点： 250 - 253 °C (結晶化溶媒： 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 4 4

N-[3-([4-[2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル]-1-ピペリジニル]メチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 参考例 2 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドと N-エチル-2-(4-ピペリジニル)アセトアミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物

を得た。

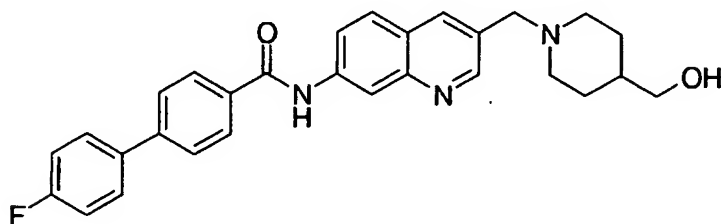
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.06 - 1.27 (2H, m), 1.52 - 1.76 (3H, m), 1.91 - 2.12 (4H, m), 2.73 - 2.87 (2H, m), 3.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.61 (2H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.72 - 7.89 (5H, m), 7.91 - 8.03 (2H, m), 8.08 - 8.15 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.61 (1H, s).

FABMS(pos): 525 [M+H]⁺

融点: 224 - 227 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 4 5

10 4'-フルオロ-N-(3-{[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]メチル}-7-キノリニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 2-2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドと 4-ピペリジンメタノールを用いて、
15 実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.00 - 1.46 (3H, m), 1.64 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.25 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.63 (2H, s), 4.43 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 - 8.03 (6H, m), 8.08 - 8.18 (3H, m), 8.60 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.63 (1H, s).

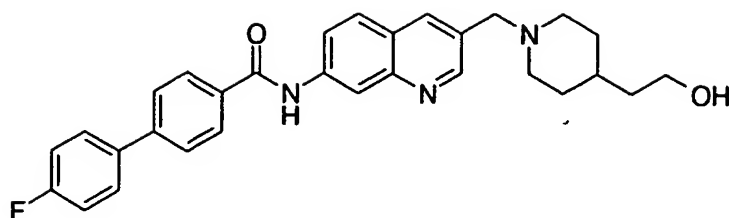
FABMS(pos): 470 [M+H]⁺

融点: 191 - 195 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 4 6

4'-フルオロ-N-(3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジニル]メチル}-7-キノリニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
25

156



参考例 22 で得られた N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドと 2-(4-ピペリジニル)エタノールを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

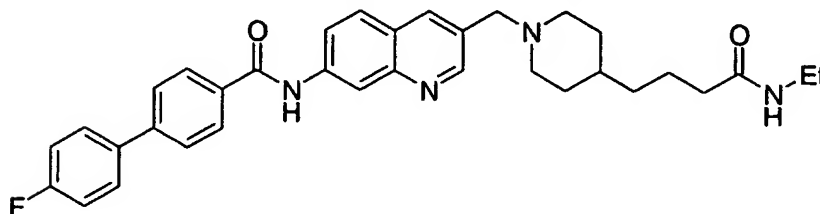
- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.03 - 1.52 (5H, m), 1.62 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.43 (2H, q, J = 5.2 Hz), 3.62 (2H, s), 4.33 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 - 8.03 (6H, m), 8.08 - 8.18 (3H, m), 8.60 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.62 (1H, s).

- 10 FABMS (pos): 484 $[M+H]^+$

融点：193 - 196 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

实施例 47

N-[3-(4-[4-(エチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル)メチル]-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15

参考例 2 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドと N-エチル-4-(4-ピペリジニル)ブタンアミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.06 - 1.26 (5H, m), 1.42 - 1.70 (4H, m), 1.88 - 2.06 (4H, m), 2.83 (2H, m), 3.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.62 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 - 7.92 (5H, m), 7.94 - 7.99 (2H, m), 8.08 - 8.18 (3H, m), 8.59 (1H,

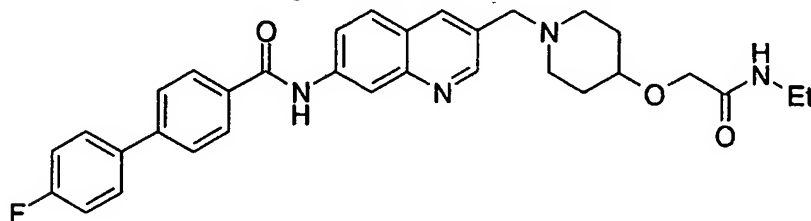
s), 8.79 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.61 (1H, s).

FABMS(pos): 553 $[M+H]^+$

融点: 209 - 213 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 4 8

- 5 N-[3-({4-[2-(エチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-1-ピペリジニル}メチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



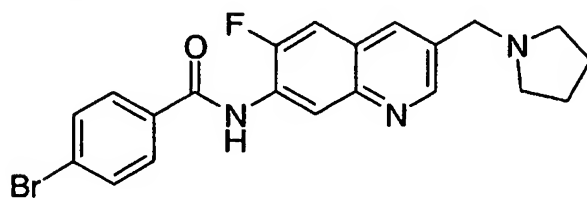
- 10 参考例 2 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドと N-エチル-2-(4-ピペリジニロキシ)アセトアミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

FABMS(pos): 541 $[M+H]^+$

融点: 228 - 230 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 4 9

- 15 4-ブromo-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



- 20 参考例 2 5 で得られた 6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

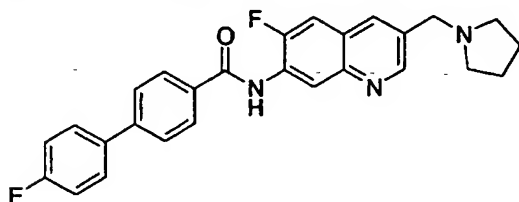
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.47

(1H, s).

融点：119-121℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 5 0

4'-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
5 ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 4 9 で得られた 4-ブromo-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド (100mg, 0.233mmol)、4-フルオロフェニル
10 ボロン酸 (65.3mg, 0.467mmol) と 2 規定炭酸ナトリウム (0.233ml) の 1,2-ジメトキシエタン (3ml) 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (8.1mg, 0.007mmol) を 90℃ で加え、窒素雰囲気下で 1 6 時間攪拌した。
反応液を酢酸エチルで希釈後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた粗生成物を NH-シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル (1 : 5) で粉末にすることにより、
15 表題化合物 (55.2mg) を得た。

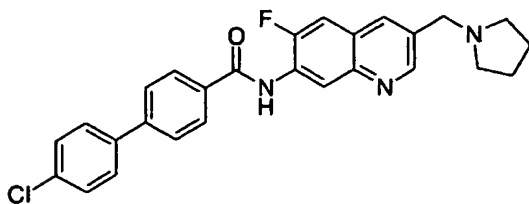
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.82-7.93 (5H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.83 (1H, s), 10.45 (1H, s).

融点：198-200℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

20 FABMS(pos) 444 [M+H]⁺

実施例 5 1

4'-クロロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 49 で得られた 4-ブromo-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

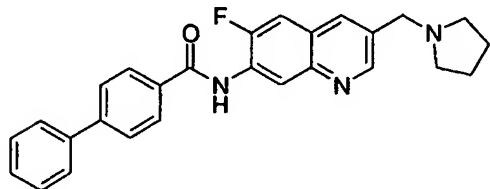
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80-7.94 (5H, m), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.83 (1H, s), 10.46 (1H, s).

融点: 218-220°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 460 [M+H]⁺

実施例 52

10 N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15 実施例 49 で得られた 4-ブromo-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

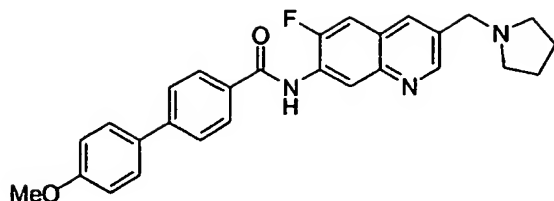
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.44 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.52 (2H, m), 7.77 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.89 (3H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.82 (1H, s), 10.42 (1H, s).

20 融点: 206-208°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 426 [M+H]⁺

実施例 53

N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 49 で得られた 4-ブromo-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

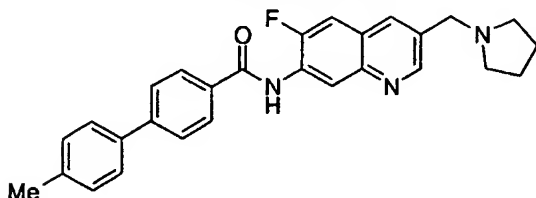
- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.79 (2H, s), 3.82 (3H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 11.1 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.22 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.82 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.39 (1H, s).

- 10 融点：184-186℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 456 [M+H]⁺

実施例 5 4

N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15

実施例 49 で得られた 4-ブromo-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

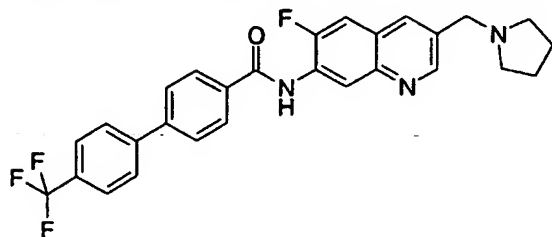
- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 11.1 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.22 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.83 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.40 (1H, s).

融点：202-204℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 440 [M+H]⁺

実施例 5 5

N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



5

実施例 4 9 で得られた 4-ブromo-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.85-8.02 (7H, m), 8.15 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.82 (1H, s), 10.47 (1H, s).

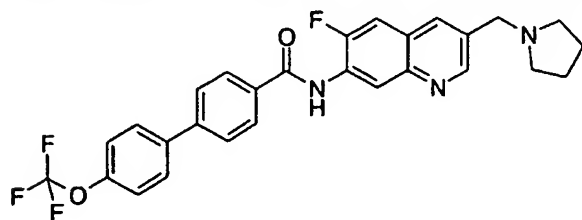
10

融点：209-212℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 494 [M+H]⁺

実施例 5 6

N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20

実施例 4 9 で得られた 4-ブromo-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (5H, m), 8.13 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.82 (1H, s), 10.44 (1H, s).

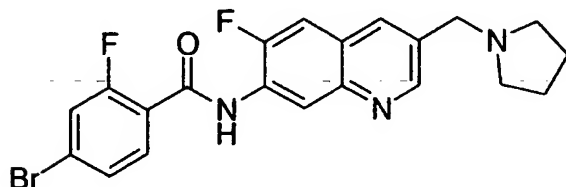
融点：184-187℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 510 [M+H]⁺

実施例 5 7

4-ブromo-2-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリ

5 ニル]ベンズアミド



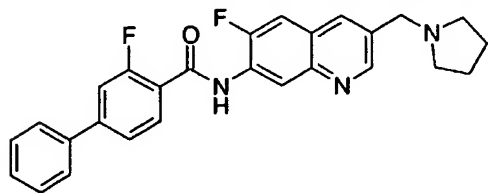
参考例 2 5 で得られた 6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.82 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.50 (1H, s).

融点：149-151℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

15 実施例 5 8

3-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 実施例 5 7 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

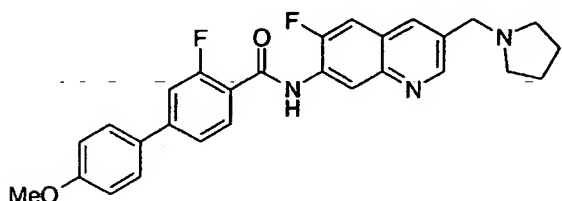
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.45-7.57 (3H, s), 7.69-7.94 (6H, m), 8.22 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.82 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.39 (1H, s).

融点：163-164℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 444 [M+H]⁺

実施例 5 9

3-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-
5 メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 5 7 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

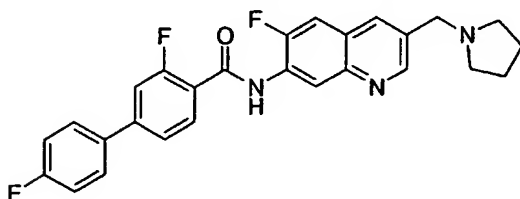
10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.83 (5H, m), 7.07 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.68-7.94 (6H, m), 8.22 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.84 (1H, s), 10.32 (1H, s).

融点：174-176℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 474 [M+H]⁺

15 実施例 6 0

3,4'-ジフルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 実施例 5 7 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.71 (2H, m), 7.88 (4H, m), 8.22 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.82 (1H, d, J = 1.4 Hz), 10.39 (1H, s).

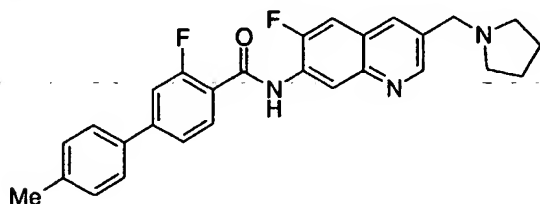
融点：200-202℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 462 [M+H]⁺

実施例 6 1

3-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-

5 メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 5 7 で得られた 4-ブロモ-2-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

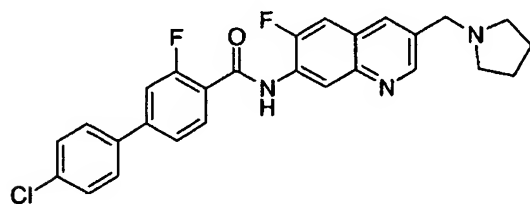
10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (4H, m), 7.88 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.82 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.34 (1H, s).

融点：179-181℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 458 [M+H]⁺

15 実施例 6 2

4'-クロロ-3-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 実施例 5 7 で得られた 4-ブロモ-2-フルオロ-N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

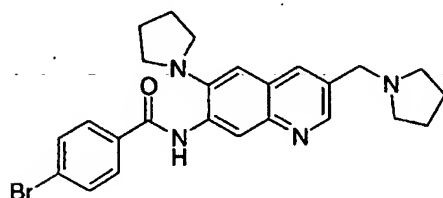
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73-7.93 (6H, m), 8.21 (1H, s), 8.65 (1H, m), 8.82 (1H, s), 10.40 (1H, s).

融点：217-219℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 478 [M+H]⁺

実施例 6 3

4-プロモ-N-[6-(1-ピロリジニル)-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニ
5 ル] ベンズアミド



参考例 2 7 で得られた 4-プロモ-N-[3-ホルミル-6-(1-ピロリジニル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 1、参考例 2 および参考例 3 と同様の
操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

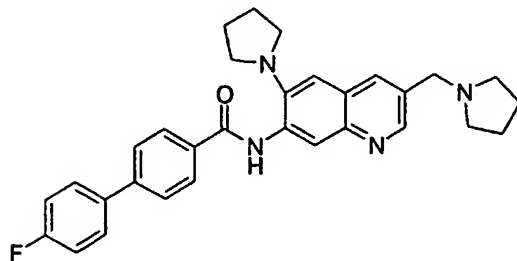
10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 1.89 (4H, m), 2.49 (4H, m), 3.30 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (1H, s), 7.96-7.99 (3H, m), 8.55 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.17 (1H, s).

融点：171-173℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

ESI(pos) 480 [M+H]⁺

15 実施例 6 4

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピロリジニル)-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリ
ニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 実施例 6 3 で得られた 4-プロモ-N-[6-(1-ピロリジニル)-3-(1-ピロリジニル
メチル)-7-キノリニル] ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を
行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 1.90 (4H, m), 2.50 (8H, m), 3.74 (2H,

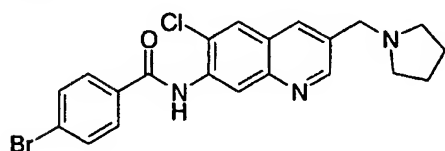
s), 7.22 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.82 (4H, m), 8.00 (2H, m), 8.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.57 (1H, s), 10.16 (1H, s).

融点: 182-184°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 495 $[M+H]^+$

5 実施例 6 5

4-ブromo-N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド

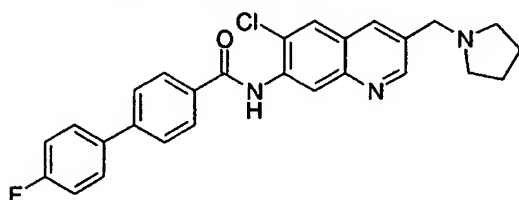


参考例 18 で得た 6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.80 (2H, s), 1.98 (2H, s), 7.46 (2H, d, $J = 8.05$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.30$ Hz), 8.26 (3H, m), 8.88 (1H, d, $J = 1.47$ Hz), 10.37 (1H, s).

実施例 6 6

15 4'-フルオロ-N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



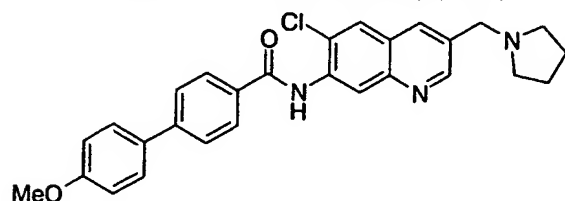
実施例 6 5 で得た 4-ブromo-N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.87 (2H, m), 8.14 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.29 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.89 (1H, s), 10.32 (1H, s).

融点: 188°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

25 実施例 6 7

N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メトキシ
-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 65 で得た 4-ブromo-N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
5 リニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、
表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (4H, m), 2.56 (4H, m), 3.79 (2H, s), 3.87 (3H,
s), 7.02 (2H, m), 7.60 (2H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, s),
7.97 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.69 (1H, s), 8.90
10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.34 (1H, s).

融点: 184°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

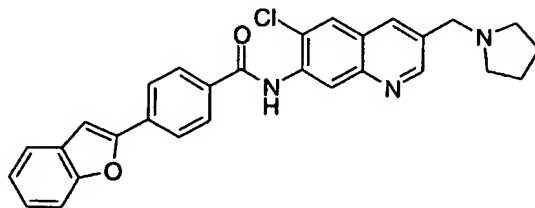
元素分析値 C₂₈H₂₆N₃ClFO として

計算値: C, 70.80; H, 5.52; N, 8.85.

実験値: C, 70.77; H, 5.67; N, 8.60.

15 実施例 68

4-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
20 リニル]ベンズアミド



実施例 65 で得た 4-ブromo-N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
20 リニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、
表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.79 (4H, m), 2.54 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.16 (1H,
s), 7.24 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d,

$J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.94 (1H, m), 8.01 (4H, m), 8.67 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 9.31 (1H, s).

融点: 209°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

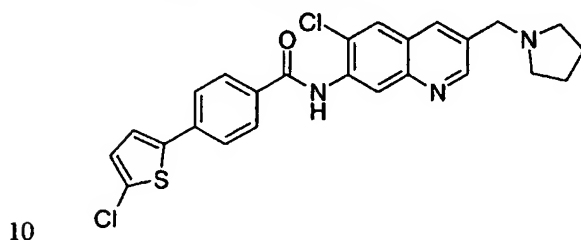
元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{ClO}_2$ として

5 計算値: C, 72.27; H, 5.02; N, 8.72.

実験値: C, 72.16; H, 4.79; N, 8.96.

実施例 6 9

N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(5-クロロチエン-2-イル)ベンズアミド



実施例 6 5 で得た 4-ブromo-N-[6-クロロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.79 (4H, m) 2.54 (4H, m) 3.77 (2H, s) 6.92 (1H, d, $J = 3.9 \text{ Hz}$) 7.18 (1H, d, $J = 3.9 \text{ Hz}$) 7.63 (2H, m) 7.86 (1H, s) 7.95 (3H, m) 8.63 (1H, s) 8.88 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$) 9.29 (1H, s).

融点: 185°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

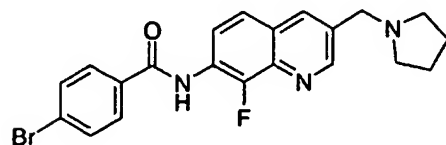
元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Cl}_2\text{OS} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.67; H, 4.45; N, 8.62.

20 実験値: C, 61.69; H, 4.28; N, 8.44.

実施例 7 0

4-ブromo-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド

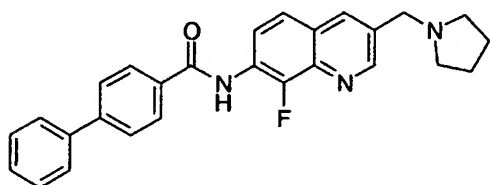


参考例 30 で得られた 8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.51 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.75-7.83 (4H, m), 7.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.54 (1H, s).

実施例 7 1

N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 実施例 70 で得られた 4-ブromo-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

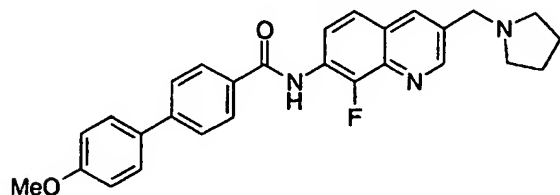
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.51 (4H, m), 3.82 (2H, s), 7.39 - 7.57 (3H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (2H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.30 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.47 (1H, s).

融点: 186-188 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 426 [M+H]⁺

実施例 7 2

20 N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 70 で得られた 4-ブromo-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うこ

とにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.82 (5H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 - 7.88 (4H, m), 8.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.29 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.43 (1H, s).

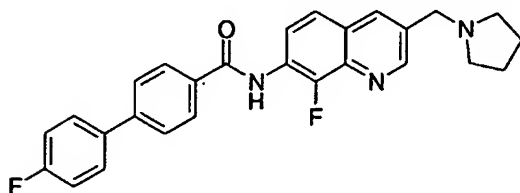
5

融点: 217-220 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 456 [M+H]⁺

実施例 7 3

4'-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
10 [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 7 0 で得られた 4-プロモ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

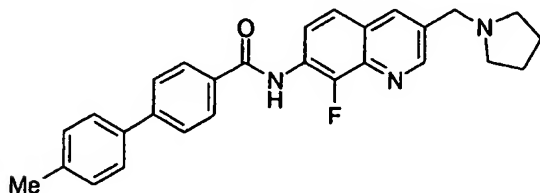
15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74 (4H, m), 2.51 (4H, m), 3.83 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.80-7.90 (6H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.49 (1H, s).

融点: 178 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 444 [M+H]⁺

20 実施例 7 4

N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メチル[1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 7 0 で得られた 4-プロモ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル

ル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例50と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

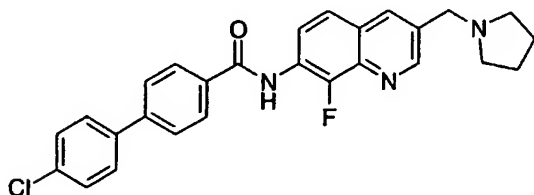
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.82 (2H, s), 7.32 (2H, d; J = 7.8 Hz), 7.68 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.80-7.88 (4H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.30 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.46 (1H, s).

融点: 210-213 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 440 [M+H]⁺

実施例75

4'-クロロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例70で得られた 4-プロモ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例50と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

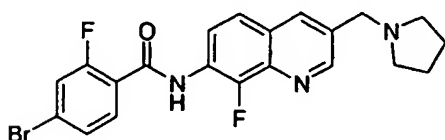
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.82 (2H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.78-7.86 (4H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.50 (1H, s).

融点: 206-208 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 460 [M+H]⁺

実施例76

4-プロモ-2-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド

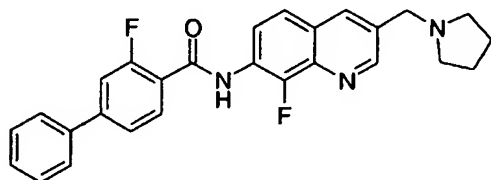


参考例 30 で得られた 8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.57-8.10 (5H, m), 8.28 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.53 (1H, s).

5 実施例 77

3-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 実施例 76 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

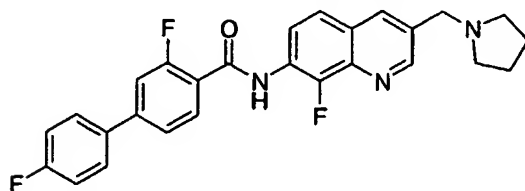
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.45-8.00 (10H, m), 8.29 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.48 (1H, s).

融点: 136-137°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

15 FABMS(pos) 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 78

3,4'-ジフルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

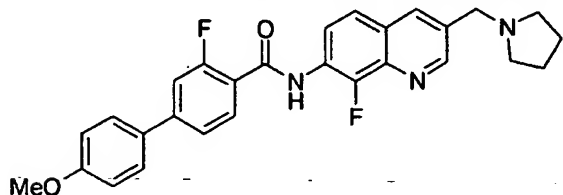


20 実施例 76 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.32-8.30 (11H, m), 8.90 (1H, s), 10.49 (1H, s).

実施例 7 9

3-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-
メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 5 実施例 7 6 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

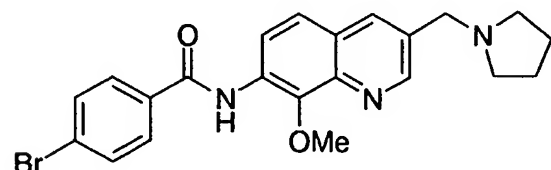
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.51 (4H, m), 3.82 (5H, m), 7.07 (2H, m), 7.64-8.02 (7H, m), 8.30 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.42 (1H, s).

- 10 融点: 182-183°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 474 [M+H]⁺

実施例 8 0

4-ブromo-N-[8-メトキシ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



- 15 参考例 3 5 で得られた 4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-8-メトキシ-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50-2.54 (4H, m), 3.78 (2H, s), 4.11 (3H, s), 7.69-7.79 (3H, m), 7.96-8.00 (3H, m), 8.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.03 (1H, s).

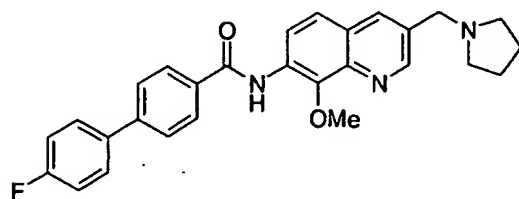
20

融点: 121-122°C

実施例 8 1

4'-フルオロ-N-[8-メトキシ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]

ル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 80 で得られた 4-ブromo-N-[8-メトキシ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うこ

5 とにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74 (4H, br), 2.48-2.54 (4H, m), 3.81 (2H, s), 4.13 (3H, s), 7.30-7.39 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.79-7.87 (4H, m), 8.04-8.15 (3H, m), 8.23 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.86 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.97 (1H, s).

10 融点: 142-144℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

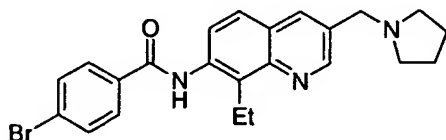
元素分析値 C₂₈H₂₆N₃FO₂ · 0.25H₂O として

計算値: C, 73.10; H, 5.81; N, 9.13.

実験値: C, 73.32; H, 5.67; N, 9.34.

実施例 82

15 4-ブromo-N-[8-エチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



参考例 44 で得られた 4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-8-エチル-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩を用いて参考例 3 と同様の操作を行うことにより、

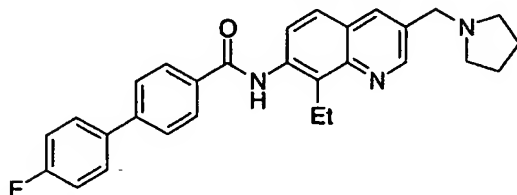
20 表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.73-1.79 (4H, m), 2.50-2.51 (4H, m), 3.27 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.80 (2H, s), 7.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76-7.85 (3H, m), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.28 (1H, s).

25 融点: 230-231℃

実施例 8 3

N-[8-エチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 5 実施例 8 2 で得られた 4-ブromo-N-[8-エチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-
キノリニル]ベンズアミドを用いて実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、
表題化合物を得た。

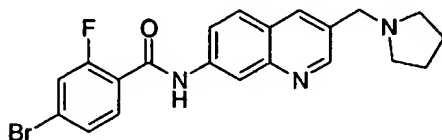
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.73 (4H, br), 2.50 (4H, br), 2.91-3.35 (2H, m), 3.80 (2H, s), 7.31-7.40 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80-7.88 (5H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.25 (1H, s).

融点: 266-267°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 454 [M+H]⁺

実施例 8 4

- 15 4-ブromo-2-フルオロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズ
アミド



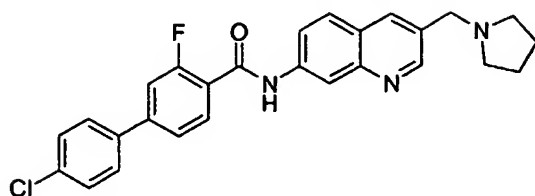
参考例 5 で得られた 3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミン 塩酸塩
を用いて実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.71 (4H, m), 2.48 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.30, 1.71 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.57 Hz), 7.79 (2H, m), 7.93 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 1.46 Hz), 8.49 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 1.95 Hz), 10.78 (1H, s).

実施例 8 5

- 25 4'-クロロ-3-フルオロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-

5 ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 8 4 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.76 (2H, s), 7.57 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.84 (4H, m), 7.95 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.80 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.78 (1H, s).

10 融点: 232℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

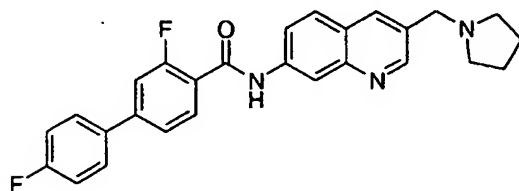
元素分析値 C₂₇H₂₃N₃ClF0 として

計算値: C, 70.51; H, 5.04; N, 9.14.

実験値: C, 70.12; H, 5.04; N, 8.74.

実施例 8 6

15 4'-クロロ-3-フルオロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 8 4 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.71 (4H, m), 2.49 (4H, m), 3.75 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.73 (1H, m), 7.83 (4H, m), 7.94 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.79 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.76 (1H, s).

融点：177℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

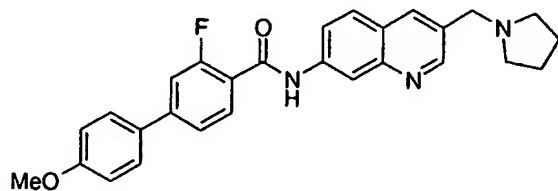
元素分析値 $C_{27}H_{23}N_3F_2O$ として

計算値：C, 73.12; H, 5.23; N, 9.47.

実験値：C, 73.33; H, 5.26; N, 9.22.

5 実施例 8 7

3-フルオロ-4'-メトキシ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 8 4 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチ
10 ル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて実施例 5 0 と同様の操作を行うこ
とにより、表題化合物を得た。

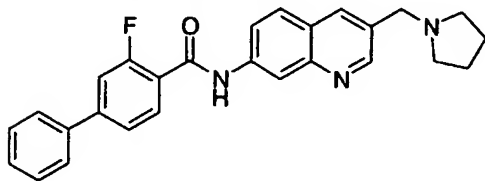
1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.71 (4H, m), 2.49 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.87 (3H,
s), 7.57 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.84 (4H, m), 7.95 (1H,
m), 8.16 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.80 (1H, d,
15 $J = 2.2$ Hz), 10.78 (1H, s).

融点：174℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS (pos) 456 $[M+H]^+$

実施例 8 8

3-フルオロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニ
20 ル]-4-カルボキサミド



実施例 8 4 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[3-(1-ピロリジニルメチ
ル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて実施例 5 0 と同様の操作を行うこ
とにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.71 (4H, m), 2.49 (4H, m), 3.75 (2H, s), 7.47 (3H, m), 7.68 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.80 (4H, m), 7.94 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.79 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.76 (1H, s).

5 融点: 166°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

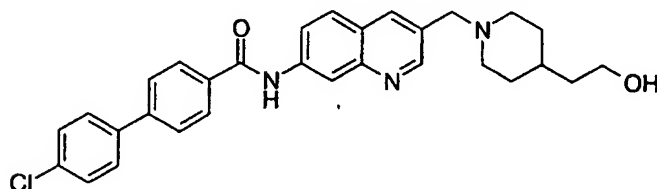
元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{FO} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 74.63; H, 5.79; N, 9.67.

実験値: C, 74.44; H, 5.50; N, 9.42.

実施例 89

10 4'-クロロ-N-(3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジニル]メチル}-7-キノリニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 45 で得られた 4'-クロロ-N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.17 (2H, m), 1.35 (3H, m), 1.61 (2H, m), 1.98 (2H, s), 2.81 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.62 (2H, s), 4.31 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.58 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.88 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (4H, m), 8.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 10.62 (1H, s).

20

融点: 204°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{ClO}_2 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ として

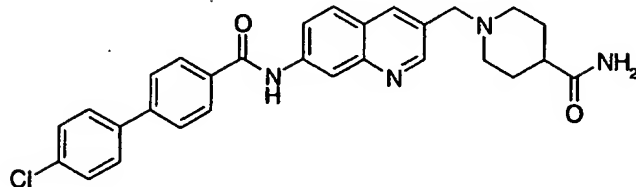
計算値: C, 68.95; H, 6.26; N, 8.04.

実験値: C, 69.04; H, 6.56; N, 7.79.

25 実施例 90

1-[(7-{[(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ}-3-キノ

リニル)メチル]ピペリジン-4-カルボキサミド



- 参考例 4 5 で得られた 4'-クロロ-N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて実施例 4 2 と同様の操作
5 を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.66 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.86 (2H, m), 3.64 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.83 (2H, m), 7.89 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.99 (1H, m), 8.14 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 10.62 (1H, s).

- 10 融点: 260°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

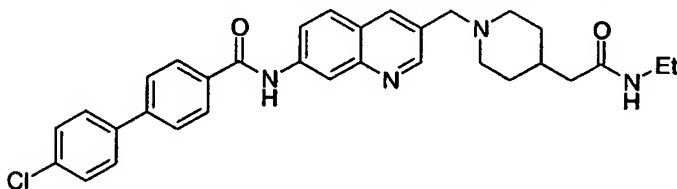
元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{ClO}_2$ として

計算値: C, 69.80; H, 5.45; N, 11.23.

実験値: C, 69.76; H, 5.47; N, 10.83.

実施例 9 1

- 15 4'-クロロ-N-[3-({4-[2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル]-1-ピペリジニル}メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 参考例 4 5 で得られた 4'-クロロ-N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて実施例 4 2 と同様の操作
20 を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.16 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.66 (1H, s), 1.97 (4H, m), 2.81 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.62 (2H, s), 7.57 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.82 (2H, m), 7.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (2H, m), 8.13 (3H, m), 8.58 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.79 (1H, d, J

= 1.7 Hz), 10.61 (1H, s).

融点: 250°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

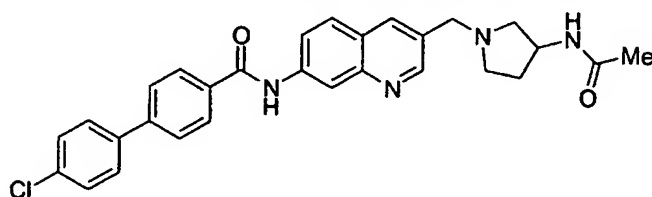
元素分析値 $C_{32}H_{33}N_4ClO_2 \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 70.44; H, 6.18; N, 10.26.

5 実験値: C, 70.25; H, 6.24; N, 9.99.

実施例 9 2

N-(3-([3-(アセチルアミノ)-1-ピロリジニル]メチル)-7-キノリニル)-4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 参考例 4 5 で得られた 4'-クロロ-N-[3-(クロロメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.59 (1H, m), 1.77 (3H, s), 2.12 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.69 (2H, m), 3.76 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.16 (1H, m),
 15 7.58 (2H, m), 7.83 (2H, m), 7.89 (2H, m), 7.98 (3H, m), 8.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.62 (1H, s).

融点: >285°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

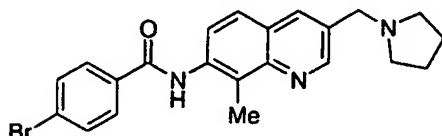
元素分析値 $C_{38}H_{43}N_4FO_2 \cdot 0.5H_2O$ として

20 計算値: C, 68.56; H, 5.55; N, 11.02.

実験値: C, 68.95; H, 5.66; N, 10.61.

実施例 9 3

4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド

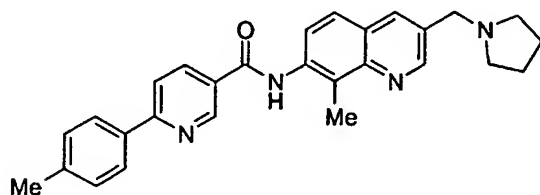


参考例 49 で得られた 4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル] ベンズアミド 塩酸塩を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.32 (1H, s).

実施例 9 4

6-(4-メチルフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド



参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

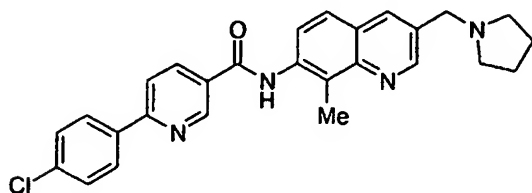
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.36 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.13 (3H, m), 8.23 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.89 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.43 (1H, s).

融点：178-180℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 437 [M+H]⁺

実施例 9 5

6-(4-クロロフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド



参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

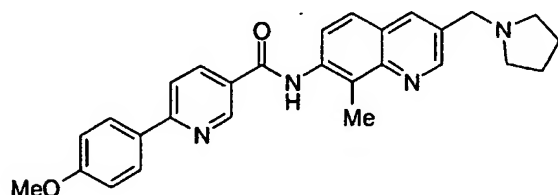
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.63 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (4H, m), 8.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.28 (1H, s), 10.47 (1H, s).

融点: 234-236°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 457 [M+H]⁺

実施例 9 6

10 6-(4-メトキシフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド



15 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

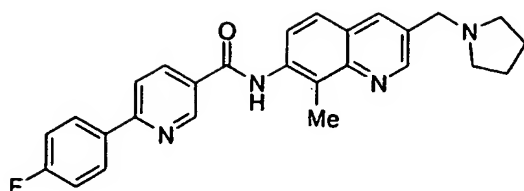
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.85 (5H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.10-8.24 (4H, m), 8.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.90 (1H, s), 9.24 (1H, s), 10.41 (1H, s).

20 融点: 180-182°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 453 [M+H]⁺

実施例 9 7

6-(4-フルオロフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド



参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

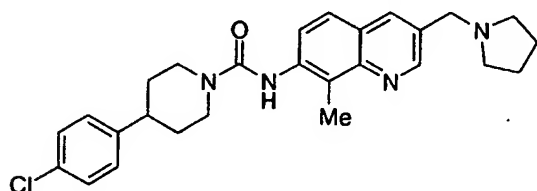
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.39 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.17-8.30 (4H, m), 8.47 (1H, m), 8.89 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.27 (1H, s), 10.46 (1H, s).

融点：207-209℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

- 10 FABMS(pos) 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 9 8

4-(4-クロロフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-1-ピペリジンカルボキサミド



- 15 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 2 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

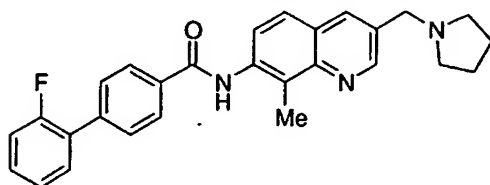
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.58-1.83 (8H, m), 2.50 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.73-2.79 (1H, m), 2.93 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.27-4.32 (2H, m), 7.30-7.39 (4H, m), 7.50 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.82 (1H, s).

融点：203-205℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 9 9

2'-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
 ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 9-3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
 リニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、
 表題化合物を得た。

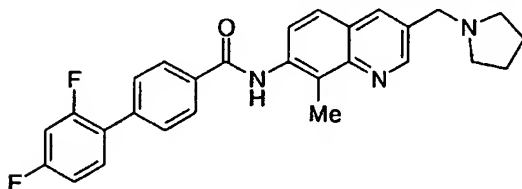
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.33-7.86 (8H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.31 (1H, s).

10 融点: 133-135°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 440 [M+H]⁺

実施例 100

2',4'-ジフルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
 ビフェニル]-4-カルボキサミド



15

実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
 リニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、
 表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.26 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.31 (1H, s).

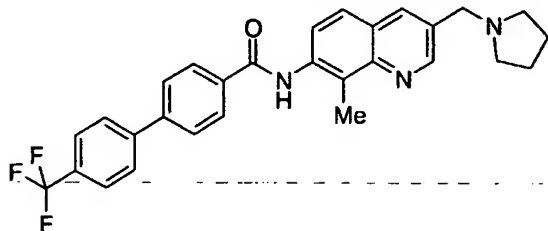
20

融点: 177-179°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 458 [M+H]⁺

実施例 101

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 5 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82-8.03 (7H, m), 8.17-8.22 (3H, m), 8.88 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.36 (1H, s).

10

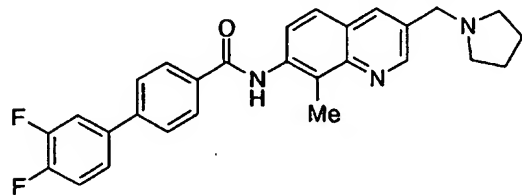
融点：220-222℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 490 [M+H]⁺

実施例 102

3',4'-ジフルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

15



実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

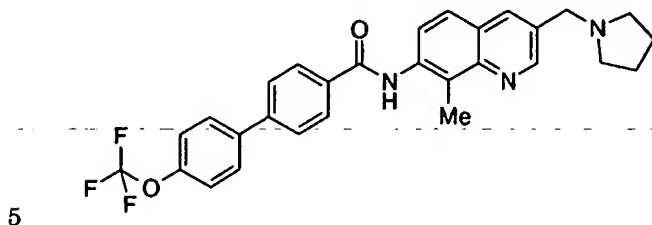
- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.63 (3H, m), 7.89 (4H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.31 (1H, s).

融点：199-201℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 458 [M+H]⁺

実施例 103

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.51 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.90 (4H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.29 (1H, s).

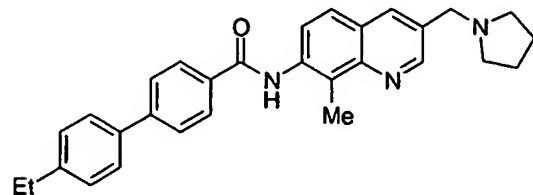
10

融点：200-202℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 506 [M+H]⁺

15 実施例 104

4'-エチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



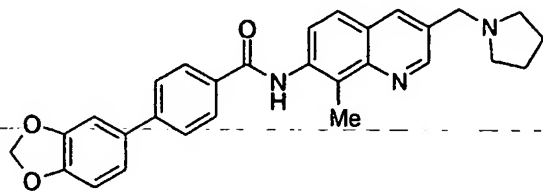
実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (3H, m), 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (5H, m), 3.82 (2H, s), 7.35-8.23 (11H, m), 8.79 (1H, m), 10.28 (1H, s).

融点：189-190℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 105

4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



5

実施例 93 で得た 4-ブロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.09 (2H, m), 7.06-8.22 (10H, m), 8.89 (1H, m), 10.26 (1H, s).

10

元素分析値 C₂₉H₂₇N₃O₃ · 0.5H₂O として

計算値：C, 73.40; H, 5.95; N, 8.85.

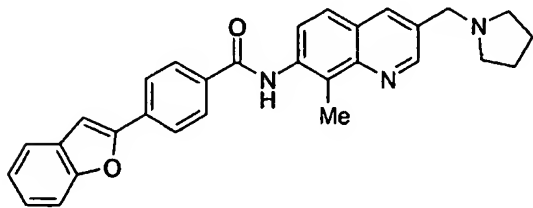
実験値：C, 73.09; H, 5.63; N, 8.69.

融点：171-172℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

15

実施例 106

4-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



20

実施例 93 で得た 4-ブロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.31-8.22 (12H, m), 8.89 (1H, m), 10.36 (1H, s).

元素分析値 $C_{30}H_{27}N_3O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

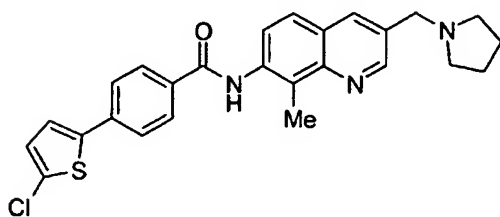
計算値 : C, 76.57; H, 6.00; N, 8.93.

実験値 : C, 76.36; H, 5.79; N, 8.74.

融点 : 217-218℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 実施例 107

4-(5-クロロ-2-チエニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミド



- 10 実施例 93 で得た 4-プロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、
表題化合物を得た。

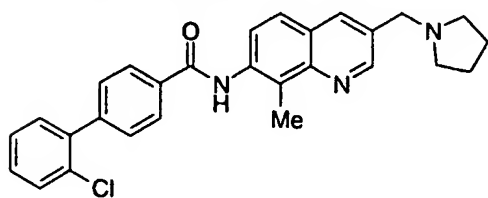
1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.24 (1H, m), 7.62 (2H, m), 7.82 (3H, m), 8.10 (2H, m), 8.22 (1H, m), 8.88 (1H, m), 10.29 (1H, s).

- 15 融点 : 210-211℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 462 [M+H] $^+$

実施例 108

2'-クロロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビ
フェニル]-4-カルボキサミド



20

実施例 93 で得た 4-プロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、
表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.49–8.22 (11H, m), 8.90 (1H, m), 10.35 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

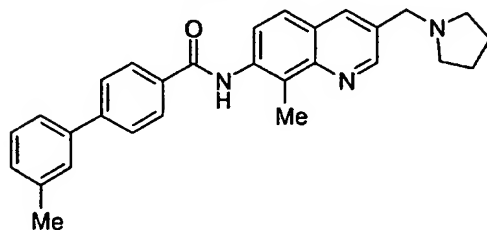
計算値 : C, 69.63; H, 6.05; N, 8.70.

5 実験値 : C, 70.01; H, 5.67; N, 8.30.

融点 : 128–129°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル–イソプロピルエーテル)

実施例 109

3'-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10

実施例 93 で得た 4-プロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

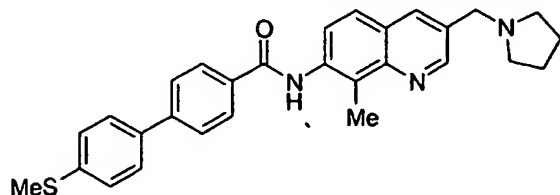
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.24–8.22 (11H, m), 8.89 (1H, s), 10.29 (1H, s).

融点 : 151–152°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル–イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 110

20 N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-(メチルスルファニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 93 で得た 4-プロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、

表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.38-7.41 (2H, m), 7.61-8.22 (9H, m), 8.89 (1H, s), 10.28 (1H, s).

5 元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

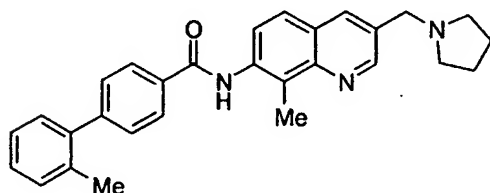
計算値 : C, 71.72; H, 6.43; N, 8.65.

実験値 : C, 71.40; H, 6.09; N, 8.86.

融点 : 206-208°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 1 1

10 2'-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 9 3 で得た 4-プロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、

15 表題化合物を得た。

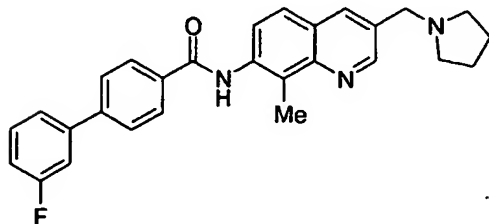
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.28-8.23 (11H, m), 8.89 (1H, s), 10.30 (1H, s).

融点 : 150-151°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 1 1 2

3'-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、
表題化合物を得た。

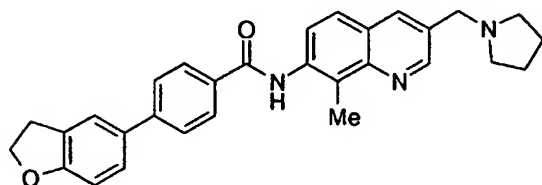
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.81 (2H,
5 s), 7.25-8.22 (11H, m), 8.89 (1H, s), 10.32 (1H, s).

融点: 158-159°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 440 [M+H]⁺

実施例 1 1 3

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニル
10 メチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、
表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.27 (2H,
15 t, J = 9.0 Hz), 3.83 (2H, s), 4.60 (2H, t, J = 9.0 Hz), 6.89 (1H, d,
J = 8.4 Hz), 7.51-7.84 (6H, m), 8.09-8.23 (3H, m), 8.89 (1H, s), 10.25
(1H, s).

元素分析値 C₃₀H₂₉N₃O₂ · H₂O として

20 計算値: C, 74.82; H, 6.49; N, 8.73.

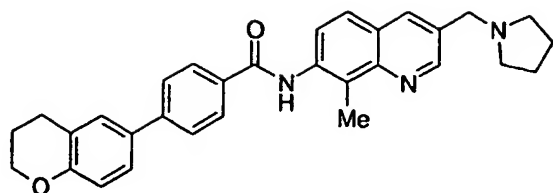
実験値: C, 74.75; H, 6.20; N, 8.65.

融点: 176-177°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 1 4

4-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメ
25 チル)-7-キノリニル]ベンズアミド

192



実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

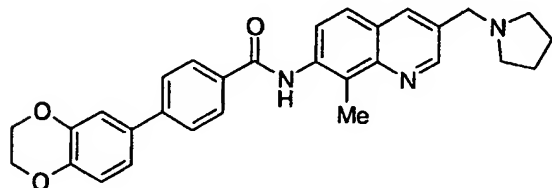
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 1.97 (2H, m), 2.51 (4H, m), 2.67 (3H, s), 2.84 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.19 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.51-8.23 (9H, m), 8.89 (1H, s), 10.25 (1H, s).

融点：195-197°C (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例 1 1 5

4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-イル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



- 15 実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.65 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.30 (4H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.28-7.88 (6H, m), 8.09-8.22 (3H, m), 8.89 (1H, s), 10.25 (1H, s).

20 元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

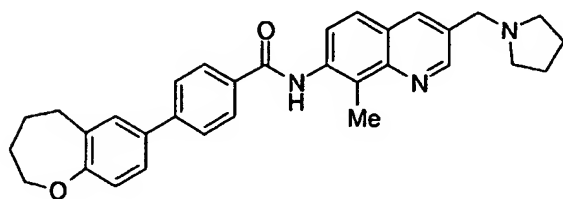
計算値：C, 71.13; H, 6.37; N, 8.29.

実験値：C, 71.45; H, 6.02; N, 7.98.

融点：187-188°C (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 1 6

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンズオキセピン-7-イル)ベンズアミド



- 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (6H, m), 1.92 (2H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.99 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52-7.84 (6H, m), 8.11-8.22 (3H, m), 8.89 (1H, s), 10.27 (1H, s).

- 10 元素分析値 C₃₂H₃₃N₃O₂ · 1.5H₂O として

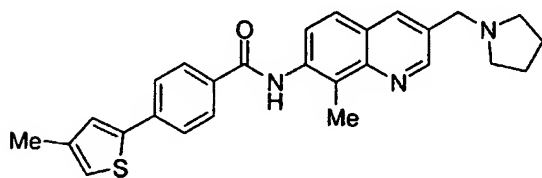
計算値 : C, 74.10; H, 7.00; N, 8.10.

実験値 : C, 74.12; H, 6.61; N, 8.01.

融点 : 162-163℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 117

- 15 N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(5-メチル-2-チエニル)ベンズアミド



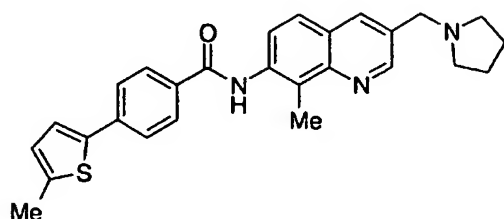
- 20 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (7H, m), 2.65 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.56-8.22 (9H, m), 8.80 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.30 (1H, s).

融点 : 220-221℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 118

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(4-メチル-2-チエニル)ベンズアミド



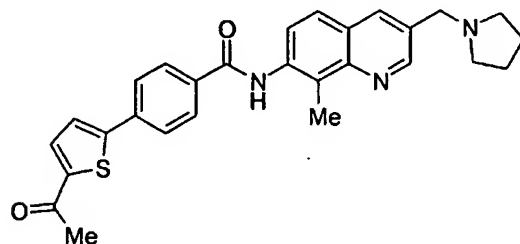
実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
5 リニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、
表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (7H, m), 2.65 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.57-8.22 (9H, m), 8.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.28 (1H, s).

融点: 224-225℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例 1 1 9

4-(5-アセチル-2-チエニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
ノリニル]ベンズアミド



実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
15 リニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、
表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.80 (2H, s), 7.56-8.21 (9H, m), 8.89 (1H, s), 10.31 (1H, s).

元素分析値 C₂₈H₂₇N₃O₂S · 0.5H₂O として

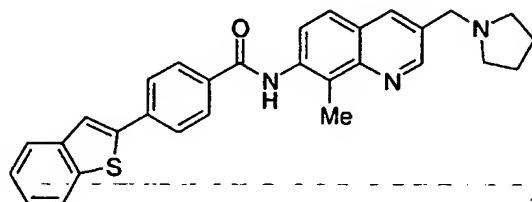
20 計算値: C, 77.03; H, 7.85; N, 9.62.

実験値: C, 76.95; H, 7.73; N, 9.31.

融点: 194-195℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 120

4-(1-ベンゾチエン-2-イル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



- 5 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.44-8.21 (12H, m), 8.89 (1H, s), 10.31 (1H, s).

- 10 元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

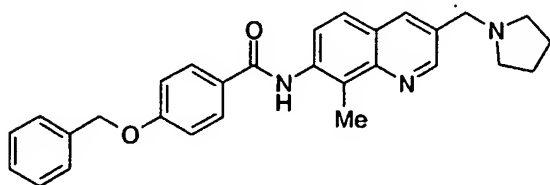
計算値 : C, 74.04; H, 5.80; N, 8.63.

実験値 : C, 74.41; H, 5.61; N, 8.29.

融点 : 217-218°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 121

- 15 4-(ベンジルオキシ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



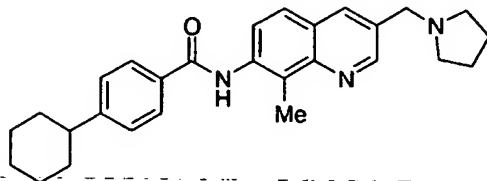
- 20 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.80 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.12-8.20 (12H, m), 8.88 (1H, s), 10.06 (1H, s).

融点 : 177-178°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 2 2

4-シクロヘキシル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
ベンズアミド



- 5 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

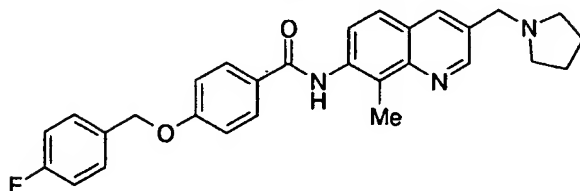
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.44 (6H, m), 1.79 (8H, m), 2.50 (5H, m), 2.64 (3H, s), 3.79 (2H, s), 7.24-8.20 (7H, m), 8.87 (1H, s), 10.13 (1H, s).

- 10 融点：178-179℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 428 [M+H]⁺

実施例 1 2 3

4-[(4-フルオロベンジル) オキシ]-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



15

- 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.53 (4H, m), 2.41 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.68 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.12-8.19 (11H, m), 8.87 (1H, s), 10.08 (1H, s).

20

元素分析値 C₂₉H₂₈FN₃O₂ · 0.5H₂O として

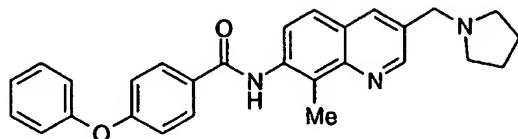
計算値：C, 72.78; H, 6.11; N, 8.78.

実験値：C, 72.90; H, 6.01; N, 9.03.

融点：177-178℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 2 4

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-フェノキシベン
ズアミド



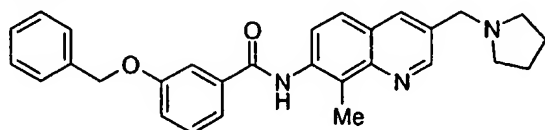
5 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセ
トアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことに
より、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.81 (4H, m), 2.57 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.81 (2H,
s), 7.08 (4H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40 (2H, t, J = 7.5 Hz),
10 7.69 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.21 (1H, d, J
= 8.4 Hz), 8.88 (1H, s).

融点：161-162℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 2 5

3-(ベンジルオキシ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニ
15 ル]ベンズアミド



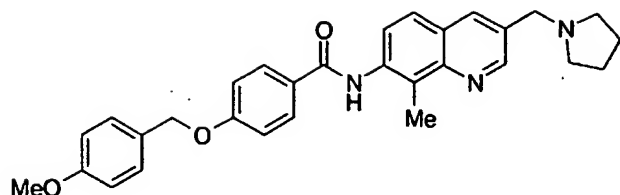
参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセ
トアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことに
より、表題化合物を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (4H, m), 2.58 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.82 (2H,
s), 5.16 (2H, s), 7.21-7.59 (9H, m), 7.69 (1H, d, J = 13.8 Hz), 7.97
(1H, s), 8.07 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 13.2 Hz), 8.90 (1H, s).

融点：148-149℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 2 6

25 4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチ
ル)-7-キノリニル]ベンズアミド



参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (4H, m), 2.58 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.83 (5H, m), 5.08 (2H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.89 (1H, s).

元素分析値 C₃₀H₃₁N₃O₃ · H₂O として

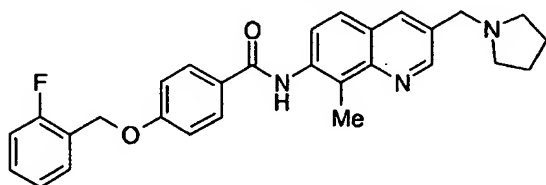
- 10 計算値 : C, 72.12; H, 6.66; N, 8.41.

実験値 : C, 72.02; H, 6.59; N, 8.16.

融点 : 192-193℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 2 7

- 15 4-[(2-フルオロベンジル)オキシ]-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



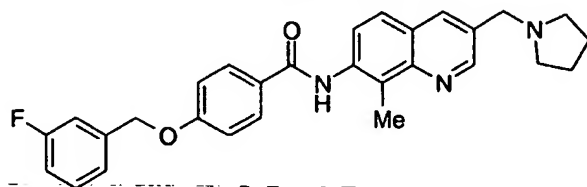
参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (4H, m), 2.59 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.83 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.08-7.35 (6H, m), 7.50 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.88 (1H, s).

融点 : 104-105℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 2 8

4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



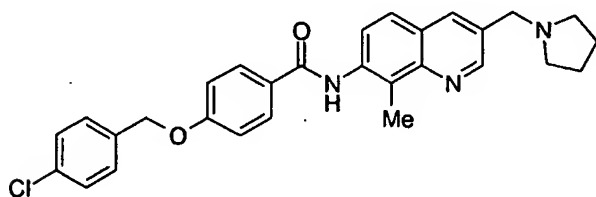
- 5 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (4H, m), 2.58 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.81 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.04-7.37 (6H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.93 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.88 (1H, s).

融点: 151-152℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 2 9

4-[(4-クロロベンジル)オキシ]-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



- 15 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

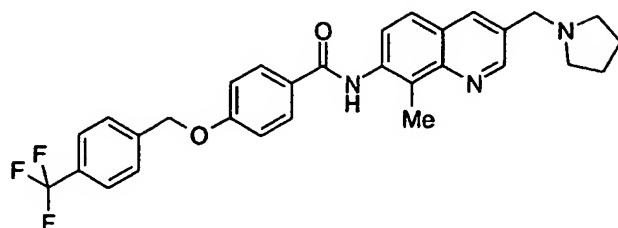
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (4H, m), 2.58 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.81 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (5H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90-8.06 (3H, m), 8.21 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.89 (1H, s).

融点: 167-168℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 3 0

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-{[4-(トリフルオ

ロメチル)ベンジル]オキシ)ベンズアミド



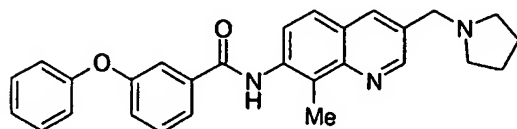
- 5 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (4H, m), 2.58 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55-8.06 (9H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.89 (1H, s).

融点: 196-197°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例 1 3 1

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-3-フェノキシベンズアミド



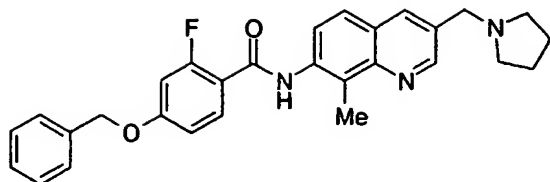
- 15 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.81 (4H, m), 2.57 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.05-7.72 (10H, m), 7.92 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.89 (1H, s).

20 融点: 147-148°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 3 2

4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



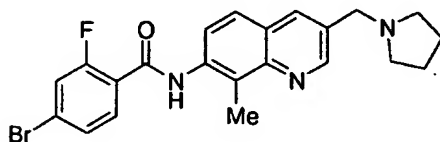
参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.81 (4H, m), 2.57 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.66 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.76-6.96 (2H, m), 7.42 (5H, m), 7.69 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.20 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.59-8.67 (1H, m), 8.88 (1H, s).

融点：176-177°C (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例 1 3 3

4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド

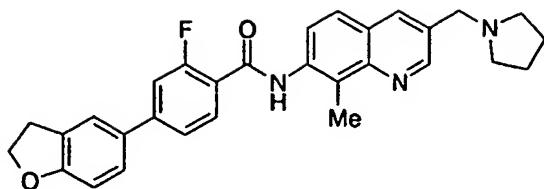


- 15 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.58-7.85 (5H, m), 8.21 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.26 (1H, s).

20 実施例 1 3 4

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



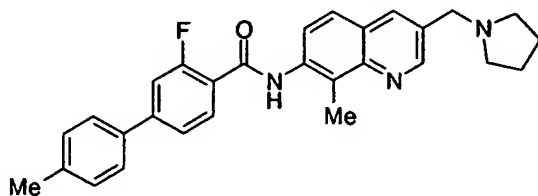
実施例 1 3 3 で得た 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.26 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.82 (2H, s), 4.60 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.52-7.82 (7H, m), 8.20 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.11 (1H, s).

融点: 181-182°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例 1 3 5

3-フルオロ-4'-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 実施例 1 3 3 で得た 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

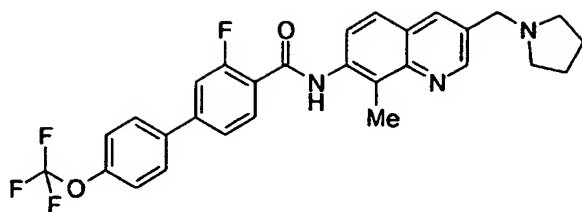
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65-7.86 (7H, m), 8.21 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.19 (1H, s).

- 20 融点: 180-182°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 3 6

3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 1 3 3 で得た 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

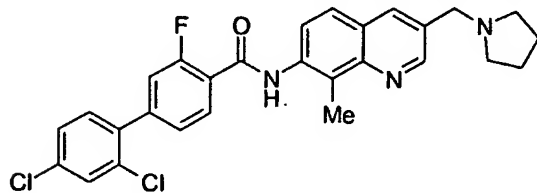
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.52 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70-7.95 (7H, m), 8.21 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.23 (1H, s).

融点: 175-178°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例 1 3 7

2',4'-ジクロロ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 実施例 1 3 3 で得た 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.43-7.91 (8H, m), 8.22 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.33 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

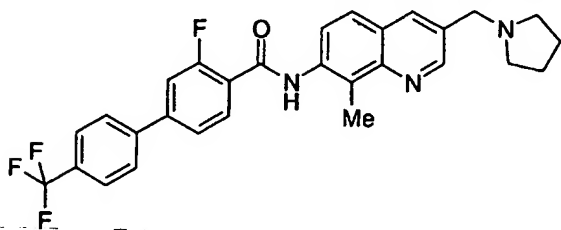
- 20 計算値: C, 65.00; H, 4.87; N, 8.12.

実験値: C, 65.08; H, 4.58; N, 7.78.

融点: 162-163°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 3 8

3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 1 3 3 で得た 4-プロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニル
5 メチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行
うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.77-8.06 (9H, m), 8.23 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.29 (1H, s).

元素分析値 C₂₉H₂₅F₄N₃O · H₂O として

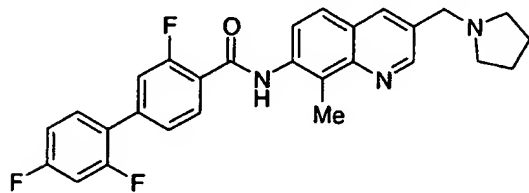
10 計算値 : C, 66.28; H, 5.18; N, 8.00.

実験値 : C, 66.24; H, 4.82; N, 7.98.

融点 : 202-203℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 3 9

2',3,4'-トリフルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニ
15 ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 1 3 3 で得た 4-プロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニル
メチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行
うことにより、表題化合物を得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.23-7.93 (8H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.25 (1H, s).

元素分析値 C₂₈H₂₄F₃N₃O として

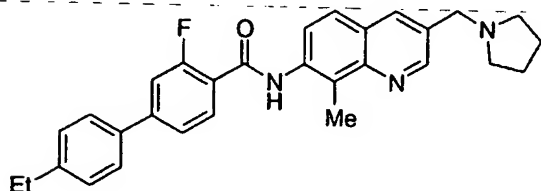
計算値 : C, 70.72; H, 5.09; N, 8.84.

実験値 : C, 70.42; H, 4.93; N, 8.45.

融点 : 172-173℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 4 0

- 5 4'-エチル-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 実施例 1 3 3 で得た 4-ブロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.23 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.62 (2H, q, J = 7.8 Hz), 2.71 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65-7.86 (7H, m), 8.21 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.15 (1H, s).

- 15 元素分析値 C₃₀H₃₀FN₃O として

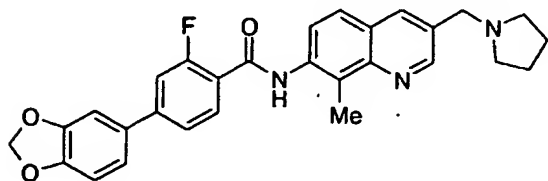
計算値 : C, 70.06; H, 6.47; N, 8.99.

実験値 : C, 76.78; H, 6.35; N, 8.71.

融点 : 178-179℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 4 1

- 20 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



実施例 1 3 3 で得た 4-ブロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行

うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.80 (2H, s), 6.11 (2H, s), 7.04–7.85 (8H, m), 8.22 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.18 (1H, s).

5 元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

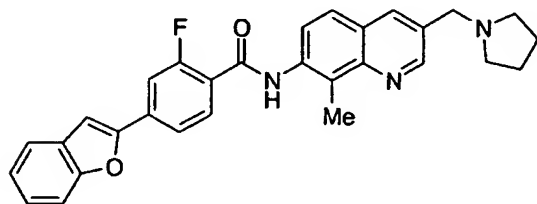
計算値 : C, 69.45; H, 5.63; N, 8.38.

実験値 : C, 69.45; H, 5.39; N, 8.41.

融点 : 181–182°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル–イソプロピルエーテル)

実施例 1 4 2

10 4-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



実施例 1 3 3 で得た 4-ブロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.31–7.98 (10H, m), 8.21 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.27 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$ として

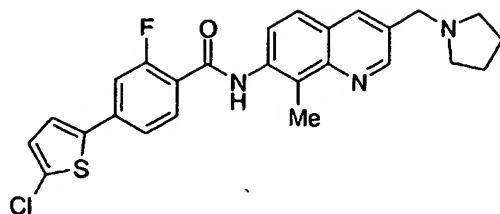
計算値 : C, 75.14; H, 5.46; N, 8.76.

20 実験値 : C, 74.93; H, 5.28; N, 8.48.

融点 : 202–203°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル–イソプロピルエーテル)

実施例 1 4 3

4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



実施例 1 3 3 で得た 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.69 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.26-7.82 (7H, m), 8.21 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.20 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

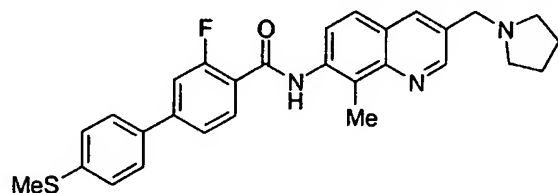
計算値 : C, 62.70; H, 5.06; N, 8.44.

実験値 : C, 62.38; H, 4.71; N, 8.00.

- 10 融点 : 160-162°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 1 4 4

3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-(メチルサルファニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 実施例 1 3 3 で得た 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.79 (2H, s), 7.39 (2H, m), 7.68-7.87 (7H, m), 8.22 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.20 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{OS}$ として

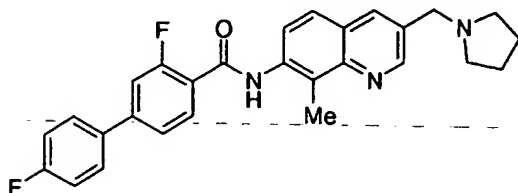
計算値 : C, 71.73; H, 5.81; N, 8.65.

実験値 : C, 71.49; H, 5.71; N, 8.31.

融点：189-190℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 1 4 5

3,4'-ジフルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



5

実施例 1 3 3 で得た 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニル
メチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行
うことにより、表題化合物を得た。

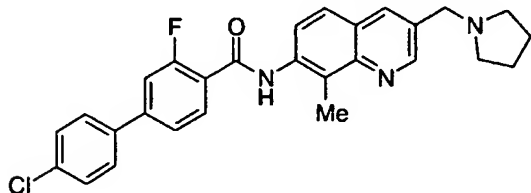
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.80 (2H,
10 s), 7.36 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.82-7.89 (4H, m), 8.22 (1H, s),
8.88 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.23 (1H, s).

融点：176-178℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 458 [M+H]⁺

実施例 1 4 6

15 4'-クロロ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 実施例 1 3 3 で得た 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニル
メチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行
うことにより、表題化合物を得た。

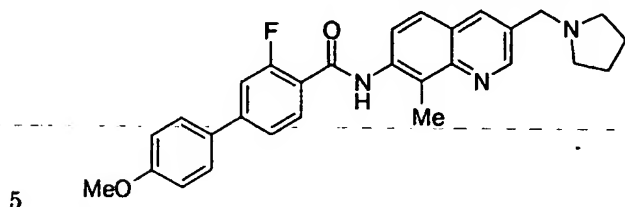
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.80 (2H,
s), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.69-7.88 (7H, m), 8.21 (1H, s), 8.88 (1H,
d, J = 1.8 Hz), 10.23 (1H, s).

融点：181-183℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 474 [M+H]⁺

実施例 1 4 7

3-フルオロ-4'-メトキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 1 3 3 で得た 4-プロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニル
メチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行
うことにより、表題化合物を得た。

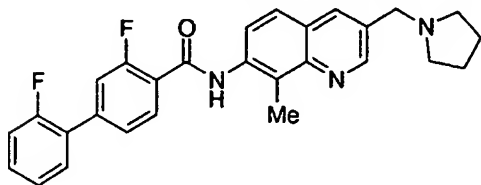
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.80 (2H,
10 s), 3.83 (3H, s), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.64-7.84 (7H, m), 8.21 (1H,
s), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.17 (1H, s).

融点: 164-166°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 470 [M+H]⁺

実施例 1 4 8

15 2',3-ジフルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 1 3 3 で得た 4-プロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニル
メチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行
うことにより、表題化合物を得た。

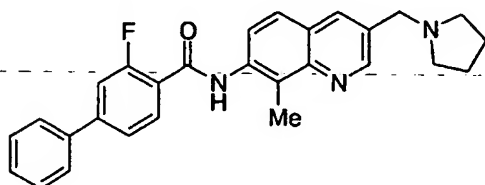
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.80 (2H,
20 s), 7.35-7.42 (2H, m), 7.49-7.68 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 9.3 Hz),
7.83-7.92 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.28 (1H,
s).

融点：159-160℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 458 [M+H]⁺

実施例 1 4 9

3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
5 ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 1 3 3 で得た 4-ブロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニル
メチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行
うことにより、表題化合物を得た。

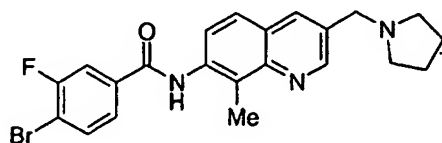
10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.80 (2H,
s), 7.46-7.55 (3H, m), 7.69-7.88 (7H, m), 8.21 (1H, s), 8.88 (1H, s),
10.23 (1H, s).

融点：166-168℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 440 [M+H]⁺

15 実施例 1 5 0

4-ブロモ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニ
ル]ベンズアミド

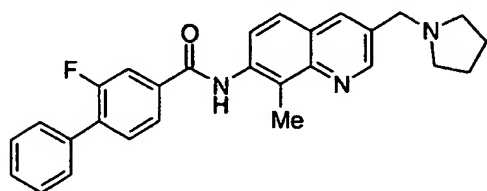


20 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセ
トアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うこと
により、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.81 (2H,
s), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.81-8.03 (4H, m), 8.23 (1H, s), 8.89 (1H,
d, J = 2.2 Hz), 10.38 (1H, s).

25 実施例 1 5 1

2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
 ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例150で得た4-ブロモ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニル
 5 メチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例50と同様の操作を行
 うことにより、表題化合物を得た。

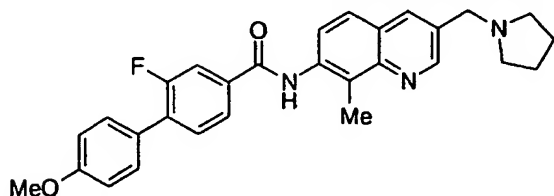
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.81 (2H,
 s), 7.47-7.66 (6H, m), 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (2H,
 m), 8.23 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.38 (1H, s).

10 融点: 156-158℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 440 [M+H]⁺

実施例152

2-フルオロ-4'-メトキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリ
 ニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15

実施例150で得た4-ブロモ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニル
 メチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例50と同様の操作を行
 うことにより、表題化合物を得た。

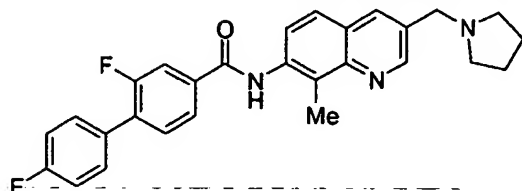
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.76 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.83 (5H,
 20 m), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.58-7.64 (3H, m), 7.71 (1H, m), 7.85 (1H,
 d, J = 8.7 Hz), 7.95 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.36 (1H,
 s).

融点: 174-176℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 470 [M+H]⁺

実施例 1 5 3

2,4'-ジフルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 5 実施例 1 5 0 で得た 4-プロモ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

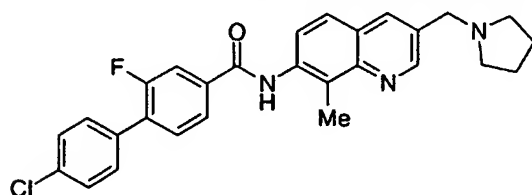
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.38 (2H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 7.68-7.79 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.24 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.38 (1H, s).

融点：176-178℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 458 [M+H]⁺

実施例 1 5 4

- 15 4'-クロロ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 実施例 1 5 0 で得た 4-プロモ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

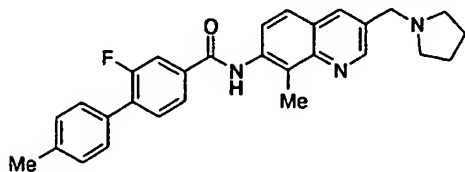
20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.59-7.83 (6H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.00 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.39 (1H, s).

融点：190-192℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 474 [M+H]⁺

実施例 1 5 5

2-フルオロ-4'-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 5 実施例 1 5 0 で得た 4-ブロモ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

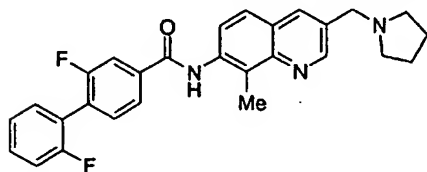
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 7.2 Hz),
10 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.97 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.36 (1H, s).

融点: 193-194℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 454 [M+H]⁺

実施例 1 5 6

- 15 2,2'-ジフルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 実施例 1 5 0 で得た 4-ブロモ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行
20 うことにより、表題化合物を得た。

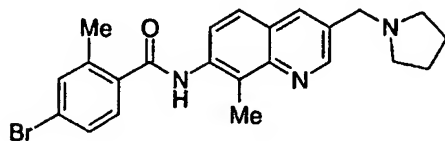
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.39 (2H, m), 7.53-7.71 (4H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.99 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.89 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.40 (1H, s).

融点: 139-140℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

- 25 FABMS(pos) 458 [M+H]⁺

実施例 1 5 7

4-ブromo-2-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
ベンズアミド

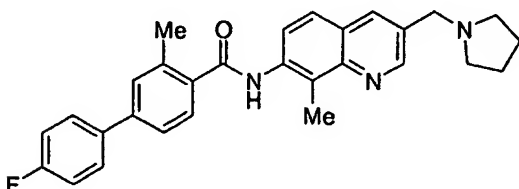


5 参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセ
トアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うこと
により、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.68 (3H,
s), 3.79 (2H, s), 7.54-7.58 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H,
10 d, J = 8.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.17
(1H, s).

実施例 1 5 8

4'-フルオロ-3-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15 実施例 1 5 7 で得た 4-ブromo-2-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメ
チル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行う
ことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.70 (3H,
20 s), 3.80 (2H, s), 7.33 (2H, m), 7.64 (4H, m), 7.79 (3H, m), 8.21 (1H,
s), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.18 (1H, s).

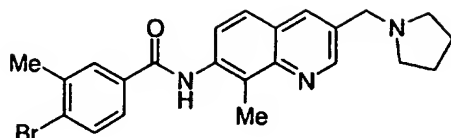
融点：200-203℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 454 [M+H]⁺

実施例 1 5 9

25 4-ブromo-3-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]

ベンズアミド

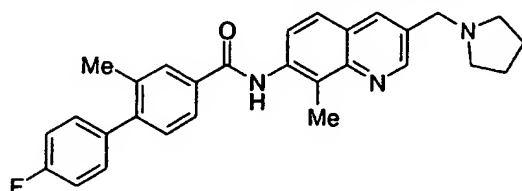


参考例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセ
トアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことに
5 により、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.79 (2H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.77-7.82 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.25 (1H, s).

実施例 160

10 4'-フルオロ-2-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 159 で得た 4-ブromo-2-メチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメ
チル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行う
15 ことにより、表題化合物を得た。

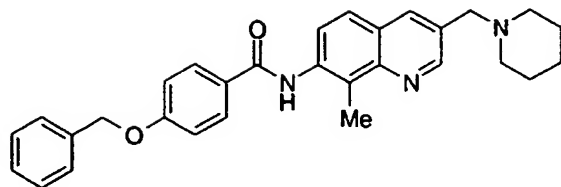
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.32 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.25
20 (1H, s).

融点：200-202℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 454 [M+H]⁺

実施例 161

4-(ベンジルオキシ)-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニ
25 ル]ベンズアミド



参考例 50 で得られた 8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

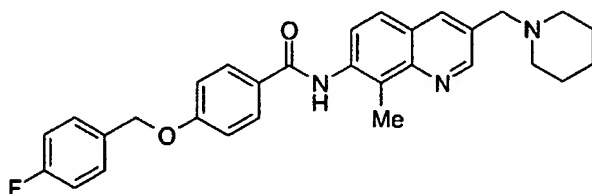
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.51 (6H, m), 2.39 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.16-8.17 (12H, m), 8.86 (1H, s), 10.07 (1H, s).

融点：186-187℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 466 [M+H]⁺

実施例 162

4-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



参考例 50 で得られた 8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

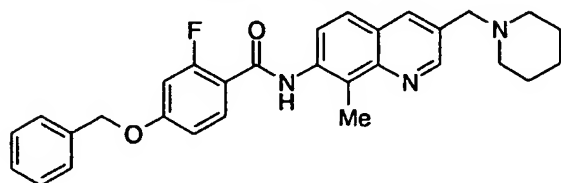
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.53 (6H, m), 2.41 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.68 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.12-8.19 (11H, m), 8.87 (1H, s), 10.08 (1H, s).

融点：159-160℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 484 [M+H]⁺

実施例 163

4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



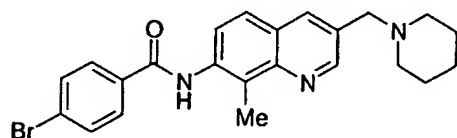
参考例 50 で得られた 8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.46 (2H, m), 1.59 (4H, m), 2.44 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.66 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.76-6.96 (2H, m), 7.42 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.02 (1H, s), 8.20 (1H, t, J = 9.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.59-8.67 (1H, m), 8.88 (1H, s).

融点: 180-181°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 164

4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド

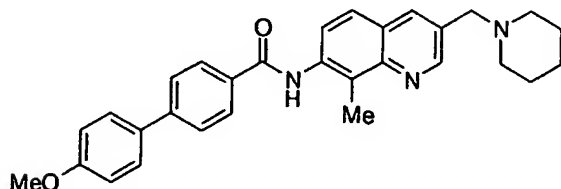


参考例 49 で得られた 4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (6H, m), 2.65 (7H, m), 3.84 (2H, s), 7.59 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.80 (3H, s), 8.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, m), 8.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.32 (1H, s).

実施例 165

4'-メトキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 164 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.42-1.52 (6H, m), 2.40 (4H, s), 2.66 (3H, s), 3.65

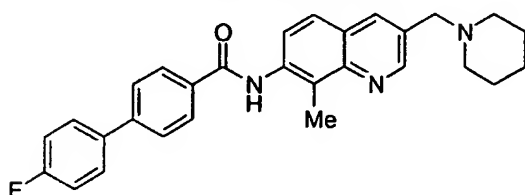
(2H, s), 3.82 (3H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (3H, m), 8.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.25 (1H, s).

融点: 190-192°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 FABMS(pos) 466 $[M+H]^+$

実施例 166

4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 実施例 164 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

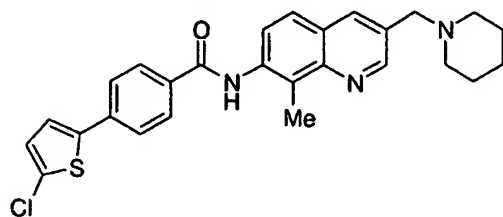
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.41 (2H, m), 1.52 (4H, m), 2.40 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (5H, m),
15 8.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 10.29 (1H, s).

融点: 188-190°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 454 $[M+H]^+$

実施例 167

20 4-(5-クロロ-2-チエニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



実施例 164 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノ

ノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例50と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.41-1.52 (6H, m), 2.40 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.25 (1H, m), 7.60-7.84 (5H, m), 8.09-8.20 (3H, m), 8.87 (1H, s), 10.29 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₆ClN₃O₃S として

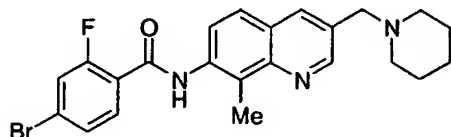
計算値: C, 68.12; H, 5.51; N, 8.83.

実験値: C, 67.92; H, 5.42; N, 8.52.

融点: 212-213℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例168

4-プロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド

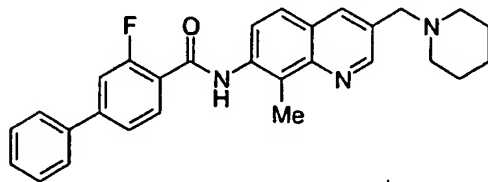


参考例50で得られた8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.51 (6H, m), 2.39 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.56-7.85 (5H, m), 8.17 (1H, s), 8.86 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.26 (1H, s).

実施例169

20 3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例168で得られた4-プロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例50と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.52 (6H, m), 2.39 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.45-7.88 (10H, m), 8.17 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.19 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

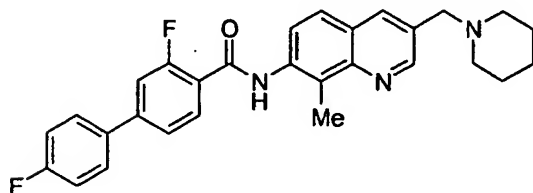
5 計算値 : C, 75.30; H, 6.32; N, 9.08.

実験値 : C, 75.60; H, 6.17; N, 9.23.

融点 : 187-188°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 170

3,4'-ジフルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]
10 [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 168 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.52 (6H, m), 2.39 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.31-7.90 (9H, m), 8.18 (1H, s), 8.86 (1H, s), 10.20 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ として

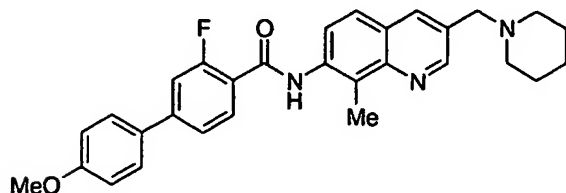
計算値 : C, 73.87; H, 5.77; N, 8.91.

実験値 : C, 73.65; H, 5.72; N, 8.88.

20 融点 : 186-187°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 171

3-フルオロ-4'-メトキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 168 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.52 (6H, m), 2.39 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.83 (3H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62-7.84 (7H, m), 8.18 (1H, s), 8.86 (1H, s), 10.15 (1H, s).

元素分析値 C₃₀H₃₀FN₃O₂として

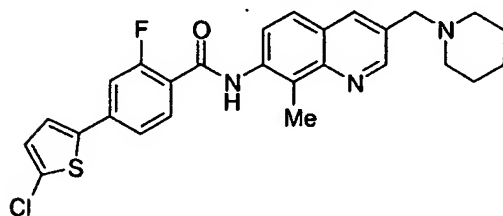
計算値 : C, 74.51; H, 6.25; N, 8.69.

実験値 : C, 74.31; H, 6.37; N, 8.61.

10 融点 : 191-192°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 172

4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



15 実施例 168 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.51 (6H, m), 2.39-2.50 (4H, m), 2.69 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.25-7.81 (7H, m), 8.18 (1H, s), 8.87 (1H, s), 10.20 (1H, s).

20 元素分析値 C₃₀H₃₀ClFN₃OS · 0.5H₂O として

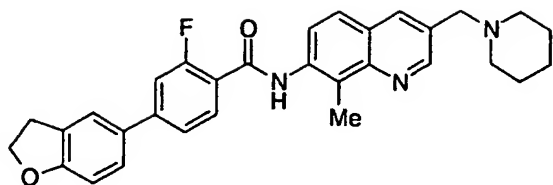
計算値 : C, 64.47; H, 5.21; N, 8.35.

実験値 : C, 64.85; H, 5.04; N, 8.17.

融点 : 205-206°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 173

25 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



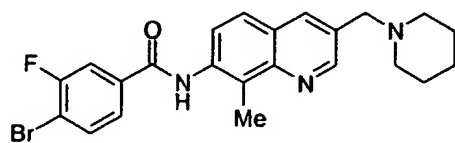
実施例 168 で得られた 4-ブロモ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.41-1.52 (6H, m), 2.39-2.50 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.29 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.65 (2H, s), 4.60 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53-7.83 (7H, m), 8.17 (1H, s), 8.86 (1H, s), 10.12 (1H, s).

融点：202-203°C (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例 174

4-ブロモ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド

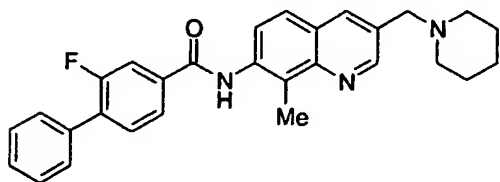


- 15 参考例 50 で得られた 8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.42 (2H, m), 1.52 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.69 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.56-8.03 (5H, m), 8.20 (1H, m), 8.91 (1H, m), 10.36 (1H, s).

実施例 175

- 20 2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 174 で得られた 4-ブromo-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.51 (6H, m), 2.40 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.67 (2H, s), 7.30-8.20 (11H, m), 8.87 (1H, s), 10.37 (1H, s).

元素分析値 C₂₉H₂₈FN₃O · H₂O として

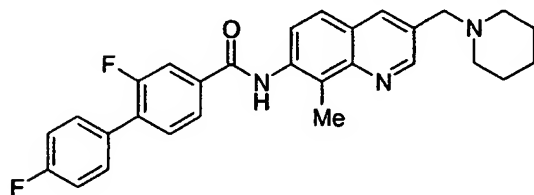
計算値 : C, 73.86; H, 6.41; N, 8.91.

実験値 : C, 73.95; H, 6.02; N, 8.51.

融点 : 138-139℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 実施例 176

2,4'-ジフルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15 実施例 174 で得られた 4-ブromo-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.52 (6H, m), 2.39 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.30-8.20 (10H, m), 8.88 (1H, s), 10.37 (1H, s).

元素分析値 C₂₉H₂₇F₂N₃O · H₂O として

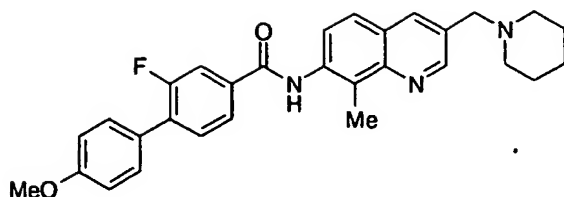
20 計算値 : C, 71.15; H, 5.97; N, 8.58.

実験値 : C, 70.77; H, 6.02; N, 8.41.

融点 : 161-162℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 177

25 2-フルオロ-4'-メトキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



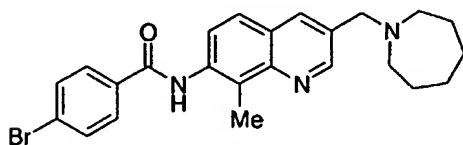
実施例 174 で得られた 4-プロモ-3-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.52 (6H, m), 2.40 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.83 (3H, s), 7.08-8.20 (10H, m), 8.87 (1H, s), 10.37 (1H, s).

融点: 148-149°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 178

- 10 N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモベンズアミド

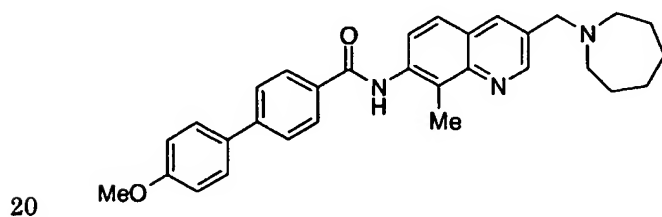


参考例 51 で得られた 3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.59 (8H, m), 2.66 (11H, m), 3.83 (2H, s), 7.59 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.80 (3H, s), 8.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.21 (1H, m), 8.91 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.32 (1H, s).

実施例 179

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 178 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

より、表題化合物を得た。

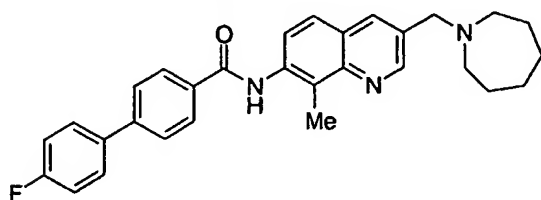
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.67 (7H, m), 3.82 (5H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (3H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.25 (1H, s).

融点：165-167℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 480 [M+H]⁺

実施例 180

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 178 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

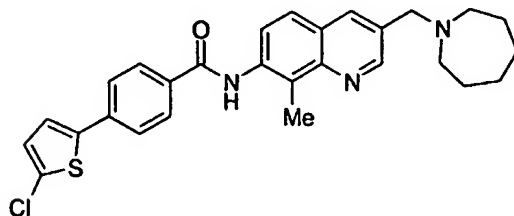
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.64-2.67 (7H, m), 3.83 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (5H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.29 (1H, s).

融点：166-168℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 468 [M+H]⁺

実施例 181

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-(5-クロロ-2-チエニル)ベンズアミド



実施例 178 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.66 (7H, m), 3.83 (2H, s), 7.24 (1H, m), 7.61 (2H, m), 7.81 (3H, m), 8.08-8.19 (3H, m), 8.91 (1H, s), 10.29 (1H, s).

元素分析値 C₂₈H₂₈ClN₃O₂S · 0.5H₂O として

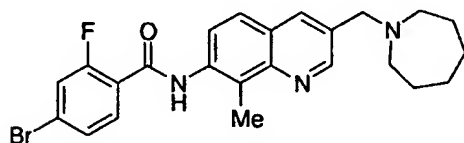
計算値 : C, 67.39; H, 5.86; N, 8.42.

実験値 : C, 67.71; H, 5.57; N, 8.21.

10 融点 : 186-187°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 182

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-2-フルオロベンズアミド

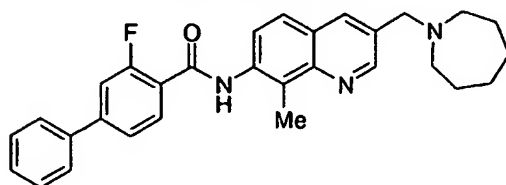


15 参考例 51 で得られた 3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.50 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.61-7.80 (5H, m), 8.19 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.26 (1H, s).

20 実施例 183

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



25 実施例 182 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-2-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を

行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.65 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.84 (2H, s), 7.50-7.79 (10H, m), 8.21 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.23 (1H, s).

元素分析値 C₃₀H₃₀FN₃O · 0.5H₂O として

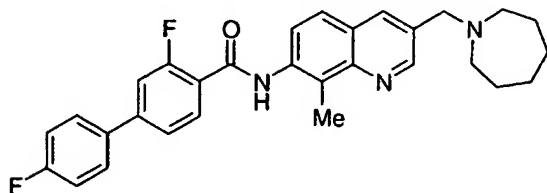
5 計算値 : C, 75.60; H, 6.56; N, 8.82.

実験値 : C, 75.92; H, 6.20; N, 8.75.

融点 : 151-153℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 184

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-3,4'-ジフルオロ
10 [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



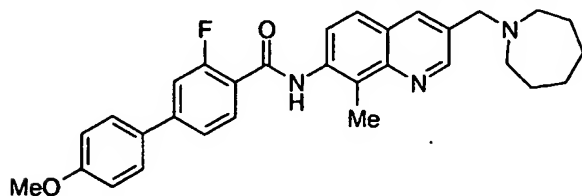
実施例 182 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-2-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.65 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.84 (2H, s), 7.32-7.86 (9H, m), 8.20 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.22 (1H, s).

融点 : 159-160℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 185

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-3-フルオロ-4'-メト
20 キシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 182 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-2-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.60 (8H, m), 2.71 (7H, m), 3.83-3.88 (5H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67-7.85 (7H, m), 8.22 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.17 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2$ として

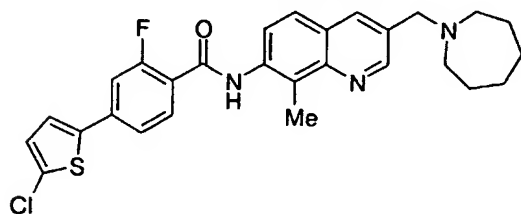
5 計算値 : C, 74.83; H, 6.48; N, 8.44.

実験値 : C, 74.53; H, 6.30; N, 8.09.

融点 : 171-172°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 186

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-(5-クロロ-2-チエ
10 ニル)-2-フルオロベンズアミド



実施例 182 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-2-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.59 (8H, m), 2.69 (7H, m), 3.86 (2H, s), 7.25-7.85 (7H, m), 8.21 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.21 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{OS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

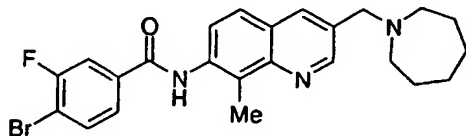
計算値 : C, 65.04; H, 5.46; N, 8.13.

実験値 : C, 65.00; H, 5.07; N, 8.00.

20 融点 : 166-167°C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 187

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-3-フルオロ
ベンズアミド

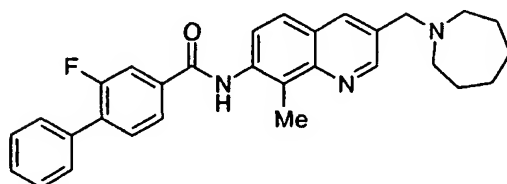


参考例 51 で得られた 3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.65 (4H, m), 2.69 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.56-8.03 (5H, m), 8.20 (1H, m), 8.91 (1H, m), 10.36 (1H, s).

5 実施例 188

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 187 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-3-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.67 (7H, m), 3.84 (2H, s), 7.33-7.98 (10H, m), 8.21 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.35 (1H, s).

元素分析値 C₃₀H₃₀FN₃O · 2H₂O として

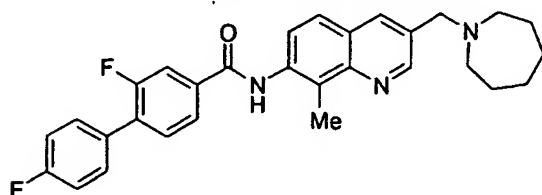
15 計算値 : C, 71.55; H, 6.80; N, 8.34.

実験値 : C, 71.94; H, 6.64; N, 8.02.

融点 : 129-130℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 189

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-2,4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 187 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-3-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.59 (8H, m), 2.67 (7H, m), 3.83 (2H, m), 7.34-8.01 (9H, m), 8.20 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.37 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

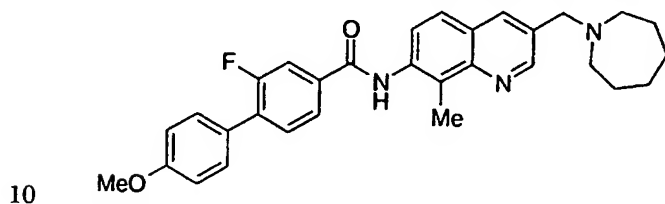
計算値: C, 70.29; H, 6.29; N, 8.20.

5 実験値: C, 70.63; H, 6.02; N, 8.41.

融点: 162-163°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 190

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-2-フルオロ-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 187 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-3-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.59 (8H, m), 2.67 (7H, m), 3.83 (5H, m), 7.11-7.98 (9H, m), 8.22 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.33 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

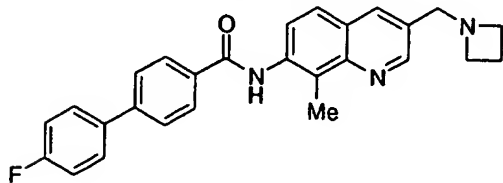
計算値: C, 72.21; H, 6.65; N, 8.15.

実験値: C, 71.90; H, 6.39; N, 8.46.

融点: 160-161°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

20 実施例 191

N-[3-(1-アゼチジニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 52 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フ

ルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

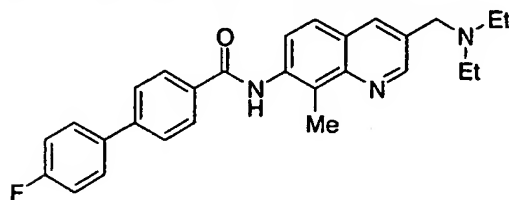
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.99-2.02 (2H, m), 2.50 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.84 (5H, m), 8.16 (3H, m), 8.84-8.95 (1H, m), 10.30 (1H, s).

融点: 153-155°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 426 [M+H]⁺

実施例192

N-{3-[(ジエチルアミノ)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



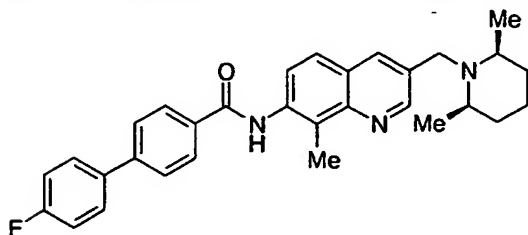
参考例52で得られたN-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.03 (6H, m), 2.50 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.61-8.22 (11H, m), 8.89 (1H, m), 10.31 (1H, s).

融点: 155-156°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例193

N-(3-[(2R,6S)-2,6-ジメチルピペリジニル]メチル)-8-メチル-7-キノリニル)-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例52で得られたN-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の

操作を行うことにより、表題化合物を得た。

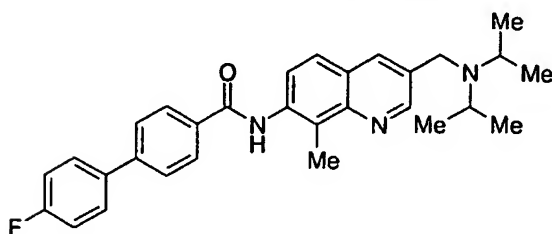
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.02 (6H, m), 1.30 (4H, m), 1.59 (4H, m), 2.50-2.66 (3H, s), 3.94 (2H, s), 7.36-8.26 (11H, m), 8.94 (1H, m), 10.28 (1H, s).

融点：167-168℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 FABMS (pos) 482 [M+H]⁺

実施例 194

N-{3-[(ジイソプロピルアミノ)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



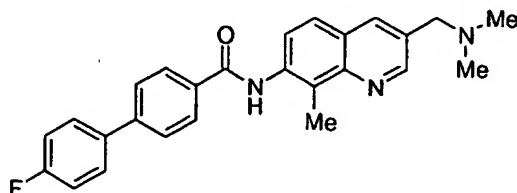
- 10 参考例 52 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：179-180℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 470 [M+H]⁺

15 実施例 195

N-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



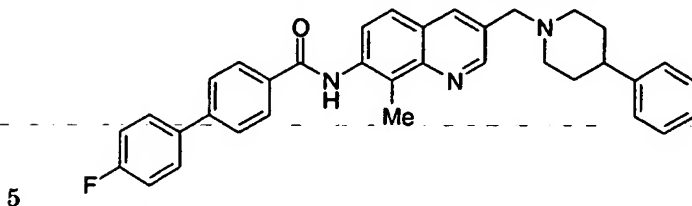
- 20 参考例 52 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.25 (6H, s), 2.67 (3H, s), 3.68 (2H, s), 7.36-8.23 (11H, m), 8.88 (1H, m), 10.30 (1H, s).

融点：161-163℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 196

4'-フルオロ-N-{8-メチル-3-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)メチル]-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



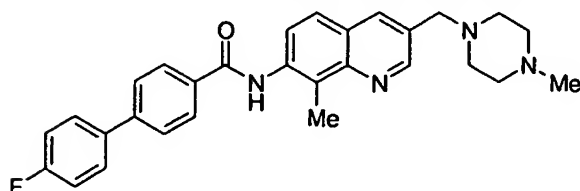
参考例 52 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74 (4H, m), 2.15 (2H, m), 2.66 (4H, m), 2.98 (2H, m), 3.75 (2H, s), 7.18-7.39 (6H, m), 7.59-8.24 (10H, m), 8.92 (1H, m), 10.30 (1H, s).

融点：171-172℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 197

15 4'-フルオロ-N-{8-メチル-3-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 52 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

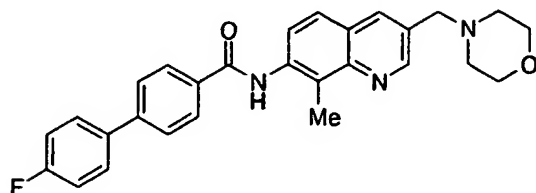
20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.19 (3H, s), 2.42 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.69 (2H, s), 7.31-8.20 (11H, m), 8.87 (1H, m), 10.30 (1H, s).

融点：152-153℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 198

4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-

ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の

5 操作を行うことにより、表題化合物を得た。

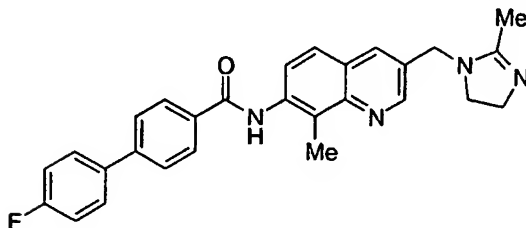
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.43 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.60 (4H, m), 3.70 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (5H, m), 8.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.30 (1H, s).

融点: 176-178°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

10 FABMS(pos) 456 [M+H]⁺

実施例 1 9 9

4'-フルオロ-N-{8-メチル-3-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15 参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.00 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.13 (4H, m), 3.50 (4H, m), 4.51 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (5H, m), 8.14 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.31 (1H, s).

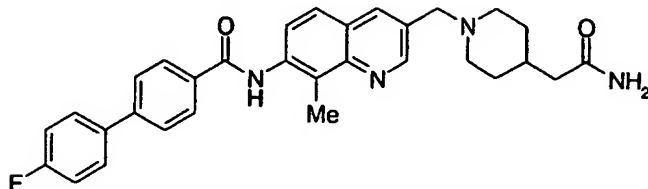
20 FABMS(pos) 453 [M+H]⁺

FABMS(pos) 453 [M+H]⁺

実施例 2 0 0

N-[8-エチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-

ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

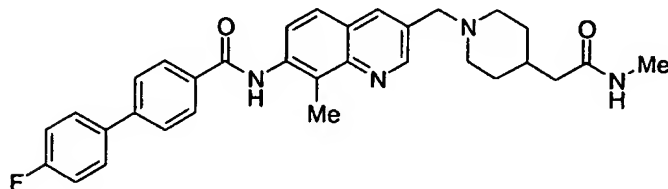
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.18-1.21 (2H, m), 1.65-1.66 (3H, m), 1.96-2.12 (3H, m), 2.68 (3H, s), 2.81-2.87 (2H, m), 3.69 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.26-7.40 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.81-7.88 (5H, m), 8.13-8.20 (3H, m), 8.87-8.88 (1H, m), 10.30 (1H, s).

- 10 融点：258-260℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 511 [M+H]⁺

実施例 2 0 1

4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-((4-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-1-ペリジニル)メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15

参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.21-1.33 (2H, m), 1.66-1.70 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.00-2.07 (4H, m), 2.79 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.82 (3H, s), 2.88 (2H, d, J = 11.4 Hz), 3.65 (2H, s), 5.21 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 7.67-7.70 (3H, m), 8.02 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.1 Hz).

融点：229-231℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

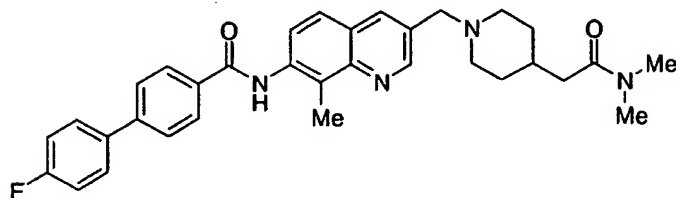
元素分析値 $C_{32}H_{33}FN_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 72.64; H, 6.38; N, 10.59

実験値: C, 72.54; H, 6.25; N, 10.54.

実施例 202

- 5 N-[3-({4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-1-ピペリジニル}メチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 参考例 52 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.18-1.29 (2H, m), 1.62-1.68 (3H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 2.67 (3H, s), 2.80 (6H, m), 2.94 (2H, m), 3.66 (2H, s), 7.30-7.39 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79-7.87 (5H, m), 8.13-8.18 (3H, m), 8.87 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.28 (1H, s).

融点: 200-201°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

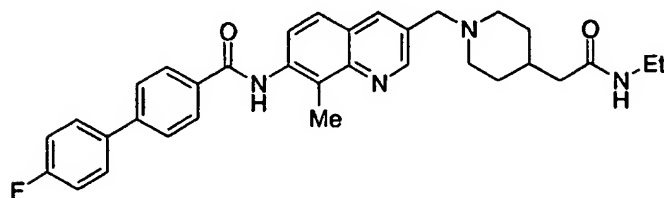
元素分析値 $C_{33}H_{35}FN_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 72.97; H, 6.59; N, 10.31

実験値: C, 72.82; H, 6.36; N, 10.30.

20 実施例 203

N-[3-({4-[2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル]-1-ピペリジニル}メチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 52 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フ

ルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.63-1.21 (2H, m), 1.57-1.62 (3H, m), 1.96-2.05 (4H, m), 2.67 (3H, m), 2.84 (2H, d, J = 9.8 Hz),
5 2.98-3.11 (2H, m), 3.67 (2H, s), 7.31-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76-7.88 (6H, m), 8.13-8.20 (3H, m), 8.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.30 (1H, s).

融点：243-245℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

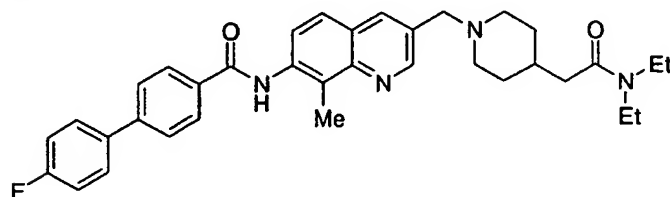
元素分析値 C₃₃H₃₅ FN₄O₂ · 0.25H₂O として

10 計算値：C, 72.97; H, 6.59; N, 10.31

実験値：C, 73.15; H, 6.35; N, 10.28.

実施例204

N-[3-({4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル]-1-ピペリジニル}メチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
15 ミド



参考例52で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.99 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz),
20 1.19-1.31 (2H, m), 1.61-1.76 (3H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.19 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.68 (3H, s), 2.84 (2H, d, J = 10.8 Hz), 3.19-3.30 (4H, m), 3.67 (2H, s), 7.31-7.40 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81-7.88 (5H, m), 8.13-8.19 (3H, m), 8.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.30 (1H, s).

25 融点：158-160℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

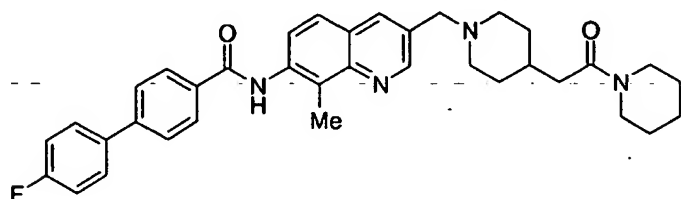
元素分析値 C₃₅H₃₉ FN₄O₂ · 0.25H₂O として

計算値: C, 73.59; H, 6.97; N, 9.81

実験値: C, 73.32; H, 6.72; N, 9.73.

実施例 205

- 4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-({4-[2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-1-
5 ピペリジニル}メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 52 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フル
フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を得た。

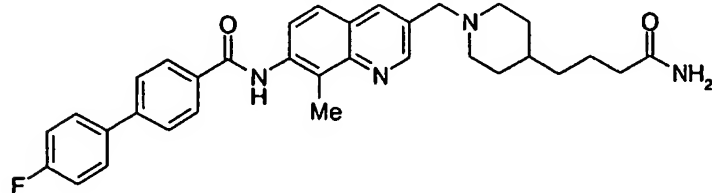
- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.18-1.67 (11H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 2.67 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.39 (4H, d, J = 5.0 Hz), 3.66 (2H, s), 7.30-7.39 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.79-7.87 (5H, m), 8.13-8.17 (3H, m) 8.87 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.28 (1H, s).

- 15 融点: 189-190°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 579 [M+H]⁺

実施例 206

N-(3-{{4-(4-アミノ-4-オキソブチル)-1-ピペリジニル}メチル}-8-メチル
-7-キノリニル)-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 20 参考例 52 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フル
フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (5H, br), 1.49 (2H, br), 1.60-1.65 (2H, d, J

= 9.6 Hz), 1.97–2.04 (4H, m), 2.67 (3H, s), 2.82–2.89 (2H, m), 3.67 (2H, s), 6.68 (1H, br), 7.22 (1H, br), 7.30–7.39 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80–7.87 (5H, m), 8.13–8.17 (3H, m), 8.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.29 (1H, s).

5 融点：232-234℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

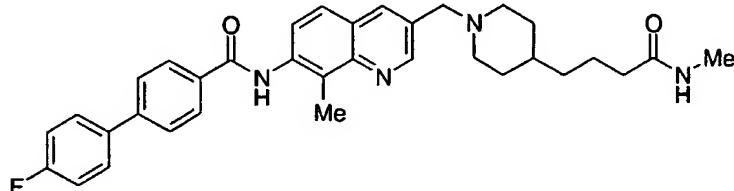
元素分析値 $C_{33}H_{35}FN_4O_7 \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, -72.97; -H, -6.59; -N, -10.31

實驗值: C, 72.86; H, 6.44; N, 10.29.

实施例 207

10 4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-((4-[4-(メチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-ピ
ペリジニル)メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の

15 操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.17 (5H, br), 1.48 (2H, br), 1.62-1.64 (2H, br), 1.98-2.05 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.25 (2H, d, J = 10.0 Hz) 3.67 (2H, s), 7.30-7.39 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 7.80-7.87 (5H, m), 8.13-8.17 (3H, m), 8.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.29 (1H, s)

20 融点：210-212℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

元素分析値 $C_{34}H_{37}FN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

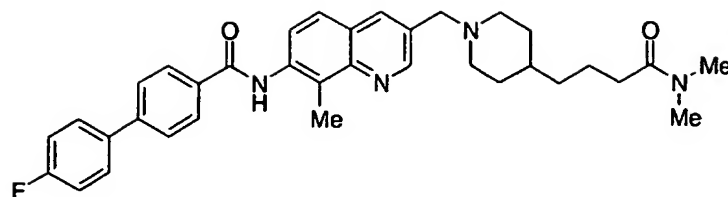
計算値: C, 72.70; H, 6.82; N, 9.97

実験値: C, 72.38; H, 6.59; N, 9.91.

实施例 208

25 N-[3-({4-[4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル}メチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサ

ミド



参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フル
 オロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の

5 操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (5H, br), 1.48 (2H, br), 1.59-1.65 (2H, m),
 1.93-1.98 (2H, m), 2.23 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.67 (3H, s), 2.79 (3H,
 s), 2.87 (2H, br), 2.93 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.34 (2H, t, J = 8.8 Hz),
 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80-7.87 (5H, m), 8.13-8.17 (3H, m), 8.86

10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.29 (1H, s).

融点: 202-204℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

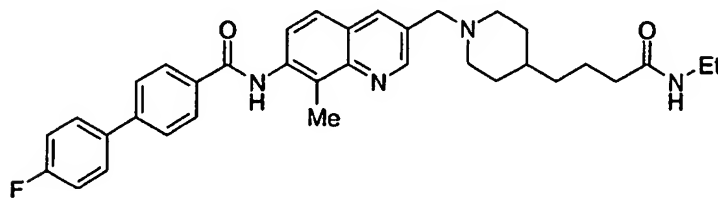
元素分析値 C₃₅H₃₉FN₄O₂ · 0.25H₂O として

計算値: C, 73.59; H, 6.97; N, 9.81

実験値: C, 73.37; H, 6.69; N, 9.75.

15 実施例 2 0 9

N-[3-({4-[4-(エチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル}メチル)-8-
 メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フ
 20 ルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の
 操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.99 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.17 (5H, br), 1.49-1.63
 (4H, m), 1.91-2.04 (4H, m), 2.68 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 10.8 Hz),

2.98-3.07 (2H, m), 3.65 (2H, s), 7.34 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.74-7.86 (6H, m), 8.13-8.17 (3H, m), 8.86 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 10.29 (1H, s).

融点: 217-220°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

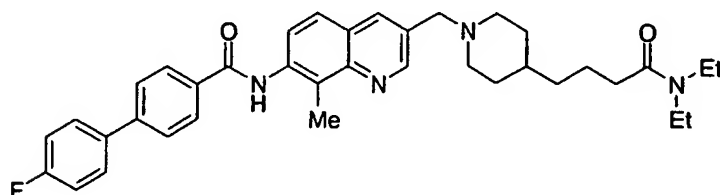
5 元素分析値 $C_{35}H_{39}FN_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 73.59; H, 6.97; N, 9.81

実験値: C, 73.54; H, 6.80; N, 9.88.

実施例 2 1 0

10 N-[3-((4-[4-(ジエチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル)メチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15 参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.98 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.07 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.19 (5H, br), 1.50-1.64 (4H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.84 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.18-3.35 (4H, m), 3.65 (2H, s), 7.34 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80-7.86 (5H, m), 8.13-8.17 (3H, m), 8.85 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.29 (1H, s).

融点: 145-146°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

元素分析値 $C_{37}H_{43}FN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

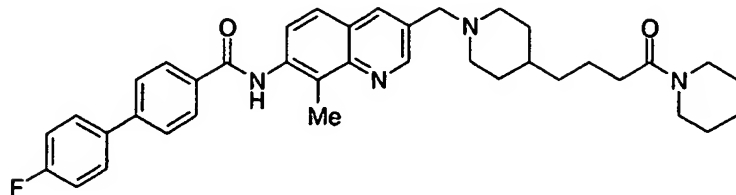
計算値: C, 73.60; H, 7.35; N, 9.28

実験値: C, 73.79; H, 7.04; N, 9.34.

25 実施例 2 1 1

4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-((4-[4-オキソ-4-(1-ピペリジニル)ブチル]-1-

ピペリジニル)メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の

5 操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (6H, m), 1.45 (9H, m), 1.92-1.97 (2H, m),
2.20-2.27 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.34 (4H,
m), 3.65 (2H, s), 7.34 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz),
7.80-7.86 (5H, m), 8.13-8.17 (3H, m), 8.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.29
10 (1H, s).

融点: 154-156°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

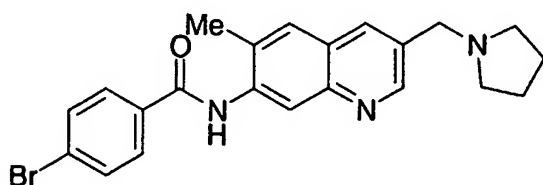
元素分析値 C₃₈H₄₃FN₄O₂ · 0.25H₂O として

計算値: C, 74.12; H, 7.20; N, 9.10

実験値: C, 74.23; H, 7.05; N, 9.25.

15 実施例 2 1 2

4-ブromo-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



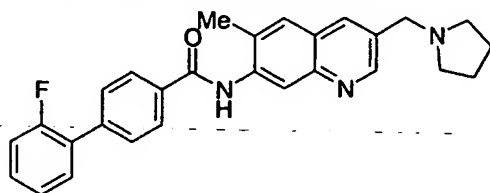
参考例 5 6 で得られた 4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、
20 表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.71 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.48 (4H, m), 3.76
(2H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.8
Hz), 8.06 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.16 (1H,

s).

実施例 2 1 3

2'-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
 ビフェニル]-4-カルボキサミド



5

実施例 2 1 2 で得られた 4-ブromo-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

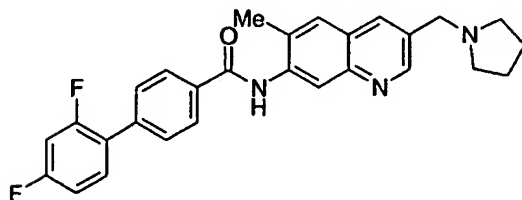
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.78
 10 (2H, s), 7.30-7.68 (4H, m), 7.75 (2H, dd, J = 1.4, 8.4 Hz), 7.85 (1H, s), 8.09-8.18 (4H, m), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.16 (1H, s).

融点: 148-149 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 440 [M+H]⁺

実施例 2 1 4

15 2',4'-ジフルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
 ビフェニル]-4-カルボキサミド



20 実施例 2 1 2 で得られた 4-ブromo-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.78
 (2H, s), 7.26 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.61-7.77 (3H, m), 7.85 (1H, s),
 8.08-8.18 (4H, m), 8.79 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.16 (1H, s).

融点: 158-160 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

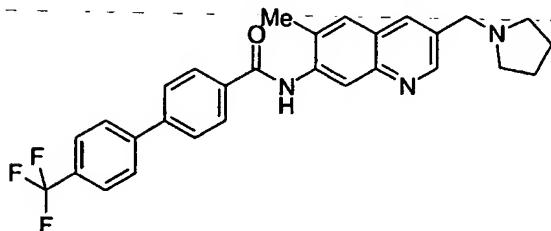
元素分析値 $C_{28}H_{25}F_2N_3O$ として

計算値: C, 73.51; H, 5.51; N, 9.18.

実験値: C, 73.31; H, 5.38; N, 9.12.

実施例 2 1 5

- 5 N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 実施例 2 1 2 で得られた 4-ブromo-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

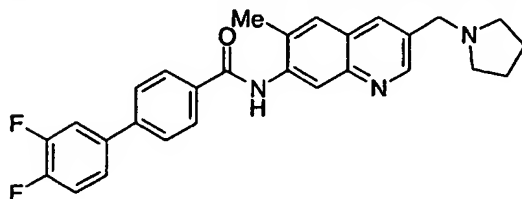
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.72 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.83-8.05 (7H, m), 8.09-8.21 (4H, m), 8.79 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.19 (1H, s).

融点: 216-219 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

- 15 元素分析値 $C_{29}H_{26}F_3N_3O$ として
計算値: C, 71.15; H, 5.35; N, 8.58.
実験値: C, 70.92; H, 5.06; N, 8.53.

実施例 2 1 6

- 20 3',4'-ジフルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 2 1 2 で得られた 4-ブromo-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うこ

とにより、表題化合物を得た。

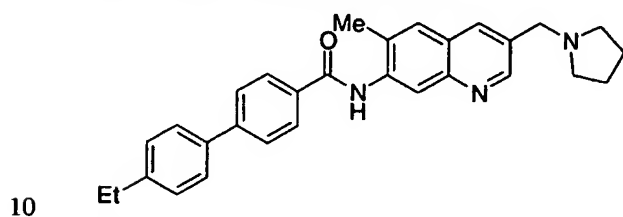
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.72 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.52-7.71 (2H, m), 7.82-7.98 (4H, m), 8.06-8.18 (4H, m), 8.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.16 (1H, s).

5 融点: 220-223 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 2 1 7

4'-エチル-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 2 1 2 で得られた 4-プロモ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.71 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.49 (4H, m), 2.66 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.77 (2H, s), 7.35 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.84 (3H, m), 8.11 (4H, m), 8.78 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.10 (1H, s).

融点: 188°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

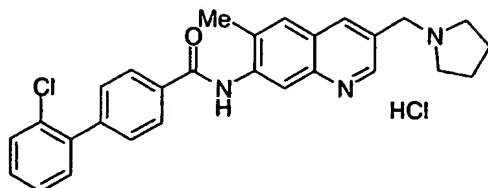
元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ として

20 計算値: C, 80.14; H, 6.95; N, 9.35.

実験値: C, 97.82; H, 7.10; N, 9.14.

実施例 2 1 8

2'-クロロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 2 1 2 で得られた 4-プロモ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.91 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.15 (2H, dd, J = 10.74, 7.32 Hz), 3.44 (2H, m, J = 5.13 Hz), 4.66 (2H, d, J = 5.62 Hz), 7.47 (2H, m), 7.61 (1H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.30 Hz), 8.10 (1H, s), 8.15 (2H, d, J = 8.30 Hz), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.33 (1H, d, J = 1.71 Hz), 10.38 (1H, s), 11.71 (1H, s).

- 10 融点：283℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

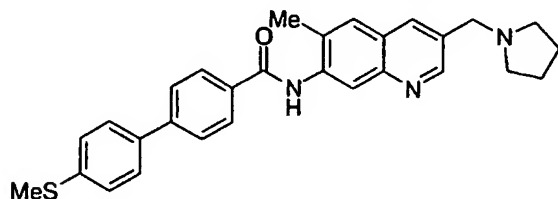
元素分析値 C₃₀H₂₉FN₄O₂・HCl として

計算値：C, 68.29; H, 5.52; N, 8.53.

実験値：C, 69.07; H, 5.85; N, 8.30.

実施例 2 1 9

- 15 N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-(メチルチオ)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 2 1 2 で得られた 4-プロモ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.53 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 (3H, m), 8.11 (4H, m), 8.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.10 (1H, s).

融点：198℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

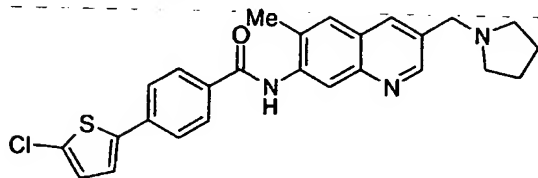
元素分析値 $C_{29}H_{29}N_3OS$ として

計算値: C, 74.48; H, 6.25; N, 8.99.

実験値: C, 74.33; H, 6.36; N, 8.82.

実施例 220

- 5 4-(5-クロロチエン-2-イル)-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



- 10 実施例 212 で得られた 4-ブromo-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.72 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.23 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.09 (3H, m), 8.13 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.11 (1H, s).

- 15 融点: 216°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

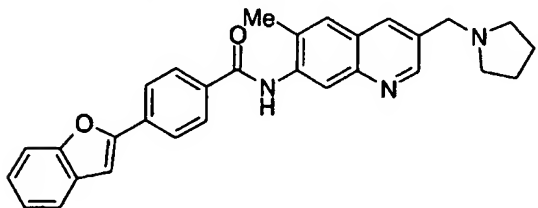
元素分析値 $C_{26}H_{24}ClN_3O_2S$ として

計算値: C, 67.59; H, 5.24; N, 9.10.

実験値: C, 67.26; H, 5.28; N, 8.84.

実施例 221

- 20 4-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



実施例 212 で得られた 4-ブromo-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うこ

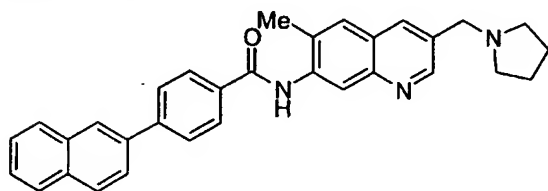
とにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.75 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.49 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.36 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.11 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, s), 8.17 (2H, m), 8.79 (1H, d, J = 1.7 Hz),
5 10.18 (1H, s).

融点：219℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 2 2 2

N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(2-ナフチル)ベンズアミド



10

実施例 2 1 2 で得られた 4-プロモ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.51 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.58 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.97 (2H, m), 8.06 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.17 (1H, s).
15

融点：194℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

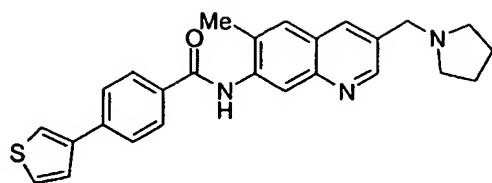
元素分析値 C₃₂H₂₉N₃O · 0.25H₂O として

20 計算値：C, 80.72; H, 6.24; N, 8.82.

実験値：C, 80.96; H, 6.25; N, 8.51.

実施例 2 2 3

N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-チエン-3-イルベンズアミド



実施例 2 1 2 で得られた 4-プロモ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.70 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.09 (4H, m), 8.14 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.09 (1H, s).

融点: 187°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

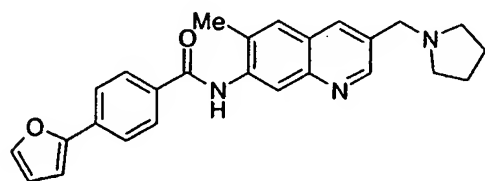
元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ として

- 10 計算値: C, 73.04; H, 5.89; N, 9.83.

実験値: C, 72.64; H, 5.91; N, 9.46.

実施例 2 2 4

4-(2-フリル)-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



15

実施例 2 1 2 で得られた 4-プロモ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.69 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.47 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.64 (1H, dd, $J = 3.4, 2.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.82 (2H, m), 7.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.07 (4H, m), 8.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.08 (1H, s).

融点: 154°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ として

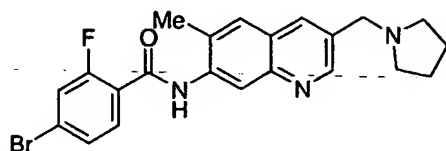
計算値: C, 75.89; H, 6.12; N, 10.21.

実験値: C, 75.67; H, 6.11; N, 9.87.

実施例 2 2 5

4-ブromo-2-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]

5 ル]ベンズアミド



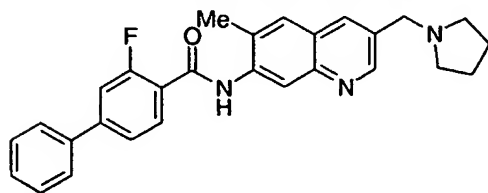
実施例 2 1 2 で得られた 4-ブromo-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.71 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.76 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J = 1.4, 8.0 Hz), 7.72-7.84 (3H, m), 8.10 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.04 (1H, s).

実施例 2 2 6

3-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-

15 ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 2 2 5 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

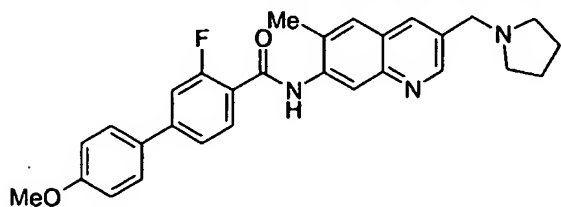
20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.49 (4H, m), 2.51 (3H, s), 3.79 (2H, s), 7.42-7.56 (3H, m), 7.67-7.86 (5H, m), 7.92 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.99 (1H, s).

融点: 180-183 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 440 [M+H]⁺

25 実施例 2 2 7

3-フルオロ-4'-メトキシ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
ニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 2 2 5 で得られた 4-プロモ-2-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジ
5 ニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を得た。

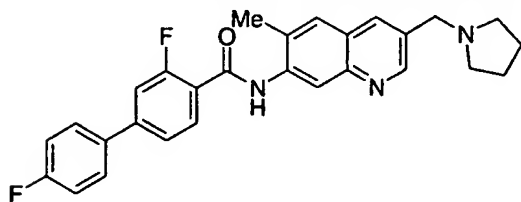
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (7H, m), 3.82 (5H, m), 7.07
(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.63-7.73 (2H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.82-7.92
(2H, m), 8.14 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.94 (1H, d, J = 3.0
10 Hz).

融点: 187-190 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 470 [M+H]⁺

実施例 2 2 8

3,4'-ジフルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニ
15 ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 2 2 5 で得られた 4-プロモ-2-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジ
ニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を得た。

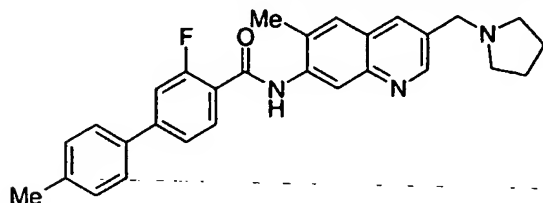
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.51 (7H, m), 3.81 (2H, s), 7.37
(2H, m), 7.67-7.80 (2H, m), 7.82-7.96 (4H, m), 8.14 (1H, s), 8.34 (1H,
s), 8.80 (1H, s), 10.04 (1H, m).

融点: 174-177 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 458 [M+H]⁺

実施例 2 2 9

3-フルオロ-4'-メチル-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



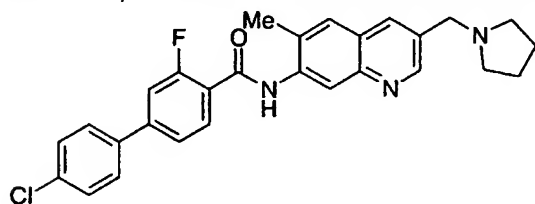
- 5 実施例 2 2 5 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジ
ニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (7H, m), 3.82
(2H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.64-7.75 (4H, m), 7.82-7.94 (2H,
10 m), 8.13 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.93 (1H, s).
融点: 176-179 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 454 [M+H]⁺

実施例 2 3 0

- 4'-クロロ-3-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 実施例 2 2 5 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジ
ニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作
を行うことにより、表題化合物を得た。

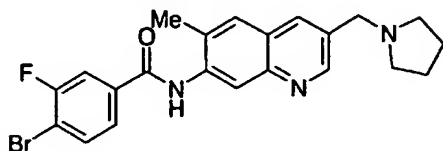
20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.50 (7H, m), 3.79 (2H, s), 7.58
(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66-7.97 (6H, m), 8.12 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.79
(1H, d, J = 1.8 Hz), 10.01 (1H, s).

融点: 195-198 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 474 [M+H]⁺

実施例 2 3 1

4-プロモ-3-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



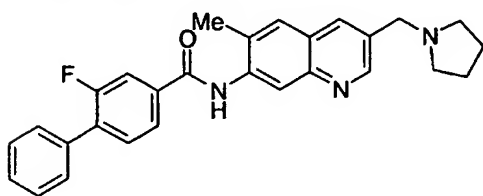
- 5 実施例 2 1 2 で得られた 4-プロモ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.71 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.76 (2H, s), 7.78-8.06 (5H, m), 8.12 (1H, m), 8.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.24 (1H, s).

10

実施例 2 3 2

2-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 実施例 2 3 1 で得られた 4-プロモ-3-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.74 (4H, m), 2.50 (7H, m), 3.80 (2H, s), 7.46-7.82 (6H, m), 7.87 (1H, s), 7.92-8.03 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.80 (1H, m), 10.23 (1H, s).

20

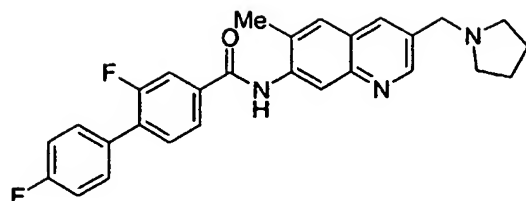
融点: 167-170 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 440 [M+H]⁺

実施例 2 3 3

2,4'-ジフルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

25



実施例 2 3 1 で得られた 4-ブromo-3-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

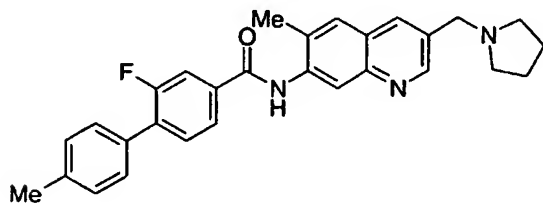
- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.39 (2H, m), 7.64-7.80 (3H, m), 7.86 (1H, s), 7.92-8.03 (2H, m), 8.06-8.17 (2H, m), 8.80 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.24 (1H, s).

融点：163-166 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 458 [M+H]⁺

10 実施例 2 3 4

2-フルオロ-4'-メチル-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 実施例 2 3 1 で得られた 4-ブromo-3-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.89-8.00 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.79 (1H, m), 10.21 (1H, s).

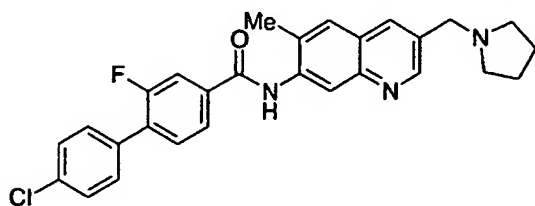
融点：175-178 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 454 [M+H]⁺

20 実施例 2 3 5

4'-クロロ-2-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]

ル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 実施例 2 3 1 で得られた 4-プロモ-3-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作
5 を行うことにより、表題化合物を得た。

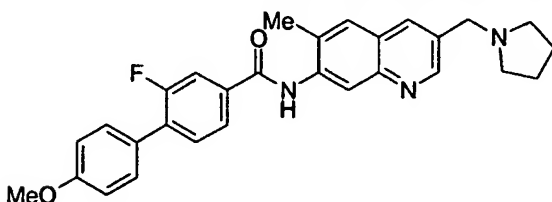
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.56-7.73 (4H, m), 7.75 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.92-8.02 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, m), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.24 (1H, s).

- 10 融点: 181-185 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 474 [M+H]⁺

実施例 2 3 6

2-フルオロ-4'-メトキシ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15

実施例 2 3 1 で得られた 4-プロモ-3-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作
20 を行うことにより、表題化合物を得た。

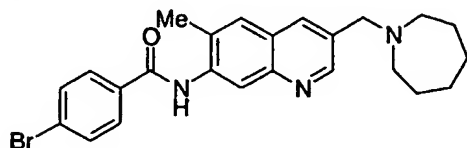
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.83 (3H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.89-7.99 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, m), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.19 (1H, s).

融点: 165-167 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 470 [M+H]⁺

実施例 2 3 7

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-ブロモベンズアミド

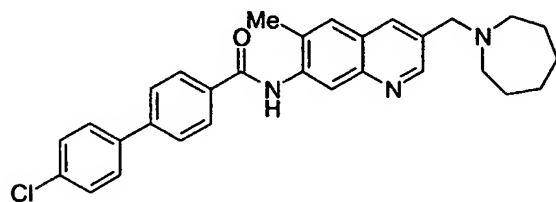


- 5 参考例 5 6 で得られた 4-ブロモ-N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩を用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.44 (3H, s), 2.63 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, s), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz),
10 8.06 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.81 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.19 (1H, s).

実施例 2 3 8

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 実施例 2 3 7 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-ブロモベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.60 (4H, s), 1.63 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.66 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.45 (2H, m), 7.57 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.94 (2H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.74 (1H, s),
20 8.87 (1H, d, J = 2.0 Hz).

融点: 204℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

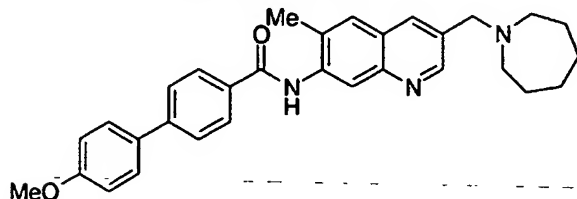
元素分析値 C₃₀H₃₀ClN₃O として

計算値: C, 74.44; H, 6.25; N, 8.68.

- 25 実験値: C, 74.30; H, 6.15; N, 8.59.

実施例 2 3 9

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



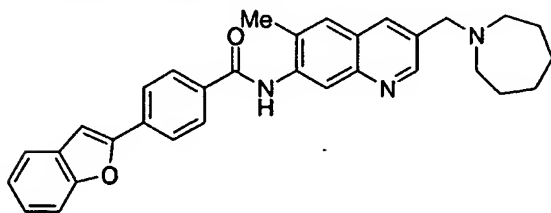
- 5 実施例 2 3 7 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-プロモベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.57 (4H, m), 1.60 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.63 (4H, m), 3.77 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.99 (2H, m), 7.56 (2H, m), 7.61 (1H, s),
10 s), 7.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.72 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 2.2 Hz).

融点: 161℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 2 4 0

- 15 N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-(1-ベンゾフラン-2-イル)ベンズアミド



実施例 2 3 7 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-プロモベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.62 (8H, m), 2.55 (3H, s), 2.67 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.33 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (2H, m), 7.95 (2H, m), 8.01 (3H, m), 8.74 (1H, s), 8.86 (1H, d, J = 2.0 Hz).

融点：207℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

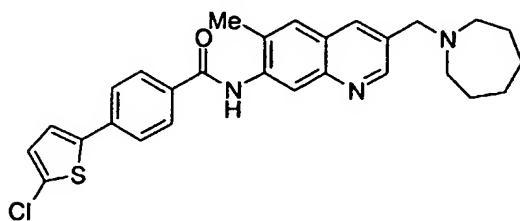
元素分析値 $C_{32}H_{31}N_3O_2$ として

計算値：C, 78.50; H, 6.38; N, 8.58.

実験値：C, 78.78; H, 6.38; N, 8.29.

5 実施例 2 4 1

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-(5-クロロチエン-2-イル)ベンズアミド



実施例 2 3 7 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-プロモベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62 (8H, m), 2.52 (3H, s), 2.66 (4H, m), 3.79 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.63 (3H, m), 7.90 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

融点：180℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

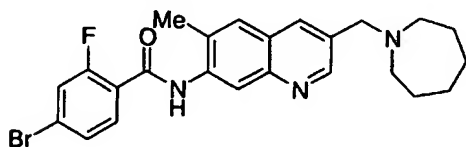
元素分析値 $C_{28}H_{28}ClN_3OS$ として

計算値：C, 68.62; H, 5.76; N, 8.57.

実験値：C, 68.42; H, 5.74; N, 8.43.

20 実施例 2 4 2

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-2-フルオロベンズアミド



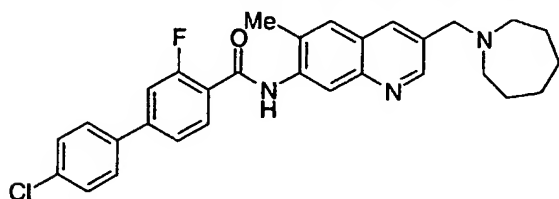
実施例 2 3 7 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-プロモベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

ル]-4-ブロモベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.58 (8H, m), 2.47 (3H, s), 2.62 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.81 (3H, m), 8.11 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.81 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.06 (1H, s).

実施例 2 4 3

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-クロロ-3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 実施例 2 4 2 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-ブロモ-2-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.61 (8H, m), 2.52 (3H, s), 2.64 (4H, m), 3.77 (2H, s), 7.37 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.52 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.31 (1H, t, J = 8.4 Hz), 8.66 (1H, d, J = 16.9 Hz), 8.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.94 (1H, s).

融点：209℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

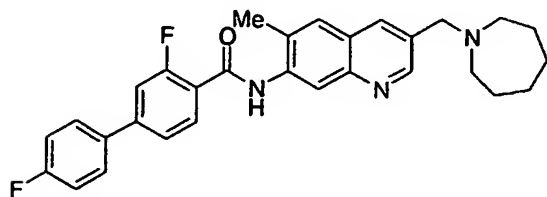
元素分析値 C₃₀H₂₉ClFN₃O として

計算値：C, 71.77; H, 5.82; N, 8.37.

20 実験値：C, 72.25; H, 5.63; N, 8.06.

実施例 2 4 4

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-3,4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 2 4 2 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-2-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.62 (8H, m), 2.55 (3H, s), 2.67 (4H, m), 3.80 (2H, s), 7.18 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.61 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.34 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 16.6 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, s).

融点: 170℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

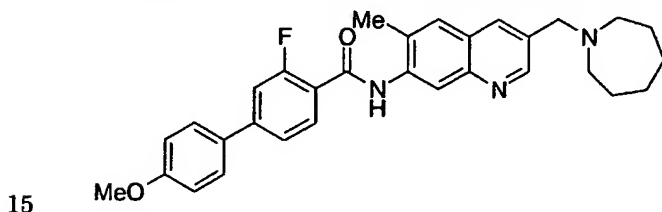
元素分析値 C₃₀H₂₉F₂N₃O として

10 計算値: C, 74.21; H, 6.02; N, 8.65.

実験値: C, 74.72; H, 5.75; N, 8.41.

実施例 2 4 5

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-3-フルオロ-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 2 4 2 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-プロモ-2-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.63 (8H, m), 2.55 (3H, s), 2.67 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.02 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.59 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 17.1 Hz), 8.86 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.98 (1H, s).

融点: 168℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

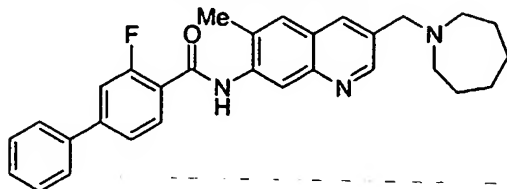
元素分析値 C₃₁H₃₂FN₃O₂ として

25 計算値: C, 74.83; H, 6.48; N, 8.44.

実験値: C, 75.02; H, 6.62; N, 8.10.

実施例 2 4 6

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 5 実施例 2 4 2 で得られた N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4-ブromo-2-フルオロベンズアミドを用いて、実施例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.62 (8H, m), 2.54 (3H, s), 2.66 (4H, m), 3.79 (2H, s), 7.45 (4H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.63 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.33 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 17.1 Hz), 8.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.96 (1H, s).

融点: 151°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

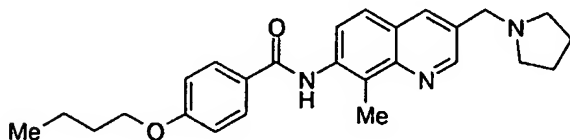
元素分析値 C₃₀H₃₀FN₃O として

計算値: C, 77.06; H, 6.47; N, 8.99.

15 実験値: C, 77.34; H, 6.52; N, 8.65.

実施例 2 4 7

4-ブトキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



- 20 実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

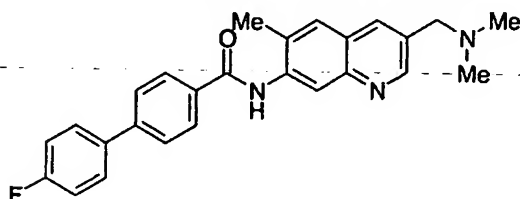
¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.99 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.51 (2H, m), 1.80 (6H, m), 2.55 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.98 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.89 (3H, m), 8.04 (1H, d, J

= 2.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.2 Hz).

融点: 161°C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例 248

N-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-メチル-7-キノリニル}-4'-フルオロ
5 [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フル
フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を得た。

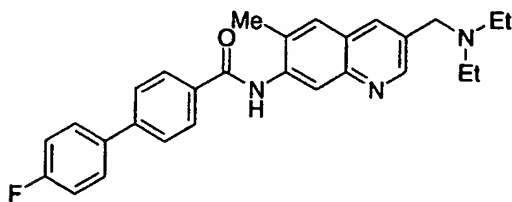
- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.20 (6H, s), 2.47 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.80-7.90 (5H, m), 8.08-8.16 (4H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.15 (1H, s).

融点: 183-186 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 414 [M+H]⁺

15 実施例 249

N-{3-[(ジエチルアミノ)メチル]-6-メチル-7-キノリニル}-4'-フルオロ
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フル
20 フオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を得た。

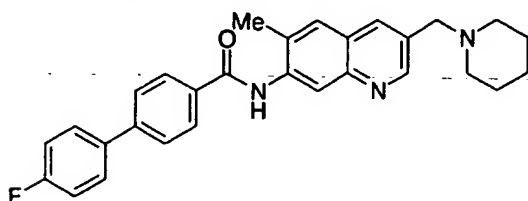
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.02 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.20-2.64 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.77-7.92 (5H, m), 8.06-8.18 (4H, m), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.14 (1H, s).

融点：145-148 °C（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 442 [M+H]⁺

実施例 250

- 4'-フルオロ-N-[6-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-カルボキサミド
5



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

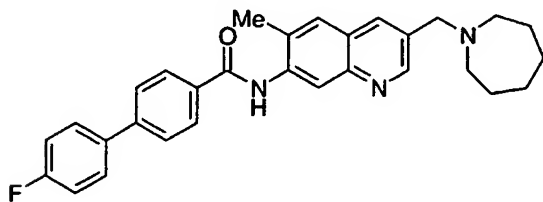
- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.32-1.60 (6H, m), 2.39 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.76-7.92 (5H, m), 8.08-8.14 (4H, m), 8.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.14 (1H, s).

融点：185-188 °C（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 454 [M+H]⁺

- 15 実施例 251

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (8H, m), 2.48 (3H, s), 2.64 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.78-7.92 (5H, m), 8.08-8.20 (4H, m), 8.81 (1H, d,

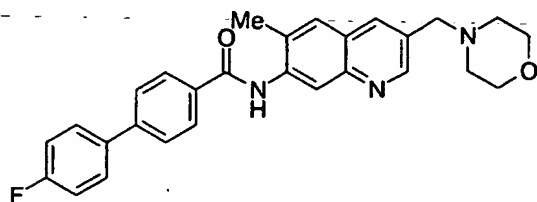
$J = 1.8 \text{ Hz}$), 10.14 (1H, s).

融点: 170-174 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 468 [M+H]⁺

実施例 2 5 2

- 5 4'-フルオロ-N-[6-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 参考例 6 4 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フル
オロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を得た。

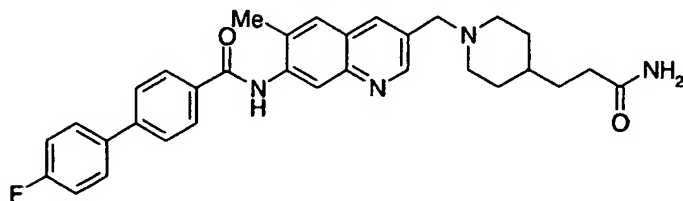
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.42 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.59 (4H, m), 3.67 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.79-7.89 (5H, m), 8.08-8.16 (4H, m), 8.79 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 10.15 (1H, s).

融点: 153-158 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

- 15 FABMS(pos) 456 [M+H]⁺

実施例 2 5 3

N-(3-{[4-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-1-ピペリジニル]メチル}-6-メチル
-7-キノリニル)-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 20 参考例 6 4 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フル
オロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.03-1.24 (3H, m), 1.42 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.77 (2H, m), 3.63 (2H, s), 6.69

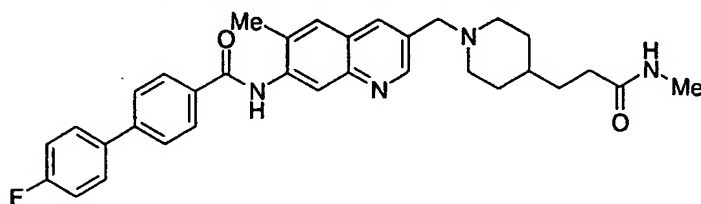
(1H, s), 7.24 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.78-7.90 (5H, m), 8.07-8.16 (4H, m), 8.76 (1H, s), 10.14 (1H, s).

融点: 223-227 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 525 [M+H]⁺

5 実施例 254

4'-フルオロ-N-[6-メチル-3-({4-[3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル]-1-ピペリジニル}メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

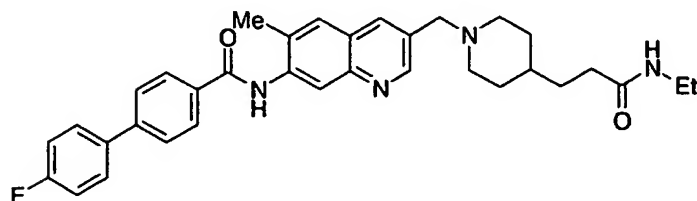
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (3H, m), 1.43 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.54 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.83 (2H, m), 3.63 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.80-7.90 (5H, m), 8.08-8.17 (4H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.16 (1H, s).

融点: 207-211 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 539 [M+H]⁺

実施例 255

20 N-[3-({4-[3-(エチルアミノ)-3-オキソプロピル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の

操作を行うことにより、表題化合物を得た。

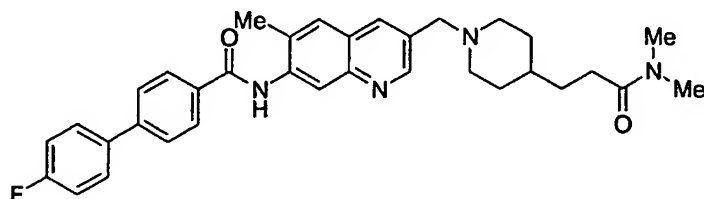
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.14 (3H, m), 1.41 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.82 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.63 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.72-7.92 (6H, m), 8.06-8.17 (4H, m), 8.76 (1H, s), 10.15 (1H, s).

融点：227-230 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 553 [M+H]⁺

実施例 256

N-[3-({4-[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.06-1.28 (3H, m), 1.42 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.84 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.64 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.80-7.90 (5H, m), 8.08-8.16 (4H, m), 8.78 (1H, s), 10.15 (1H, s).

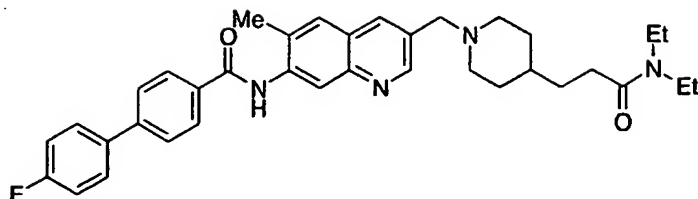
融点：193-196 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 553 [M+H]⁺

実施例 257

N-[3-({4-[3-(ジエチルアミノ)-3-オキソプロピル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

267



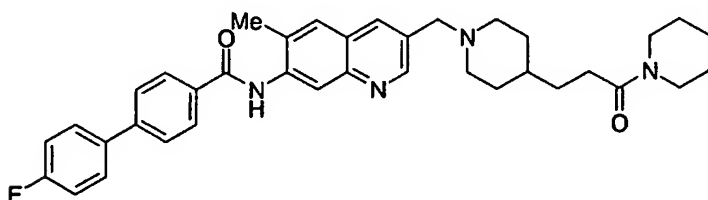
参考例 6 4 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.98 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.10-1.30 (3H, m), 1.43 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.18-3.30 (4H, m), 3.63 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.79-7.88 (5H, m), 8.08-8.16 (4H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.14 (1H, s).
- 10 融点: 150-154 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)
FABMS(pos) 581 [M+H]⁺

実施例 2 5 8

4'-フルオロ-N-[6-メチル-3-({4-[3-オキソ-3-(1-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル}メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

15



参考例 6 4 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

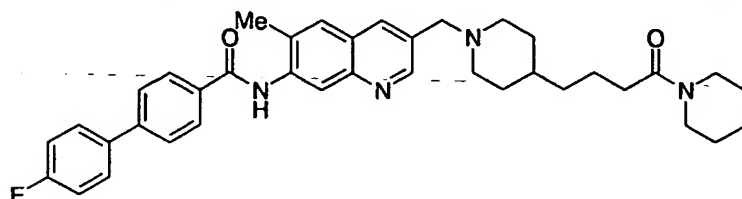
- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.04-1.27 (3H, m), 1.32-1.50 (6H, m), 1.54 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.82 (2H, m), 3.27-3.42 (4H, m), 3.63 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.79-7.89 (5H, m), 8.08-8.16 (4H, m), 8.76 (1H, s), 10.14 (1H, s).

融点：189-191 °C（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 593 [M+H]⁺

実施例 259

- 4'-フルオロ-N-[6-メチル-3-({4-[4-オキソ-4-(1-ピペリジニル)ブチル]-1-
5 ピペリジニル}メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.18 (5H, m), 1.37 (2H, m), 1.46 (4H, m), 1.54 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.23 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.46 (3H, s), 2.82 (2H, m), 3.36 (4H, m), 3.63 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.82 (5H, m), 8.10 (2H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.76 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.12 (1H, s).

- 15 融点：179°C（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

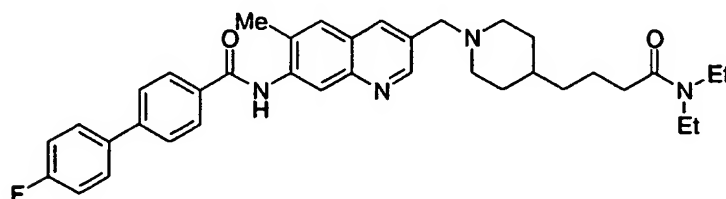
元素分析値 C₃₈H₄₃FN₄O₂ · 0.25H₂O として

計算値：C, 74.66; H, 7.17; N, 9.16.

実験値：C, 74.70; H, 7.09; N, 9.03.

実施例 260

- 20 N-[3-({4-[4-(ジエチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フ

ルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.97 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13 (1H, m), 1.18 (3H, m), 1.49 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.21 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.46 (3H, s), 2.82 (2H, m), 3.24 (5H, m), 3.63 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.82 (5H, m), 8.11 (4H, m), 8.76 (1H, d, J = 1.7 Hz), 10.12 (1H, s).

融点: 181℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

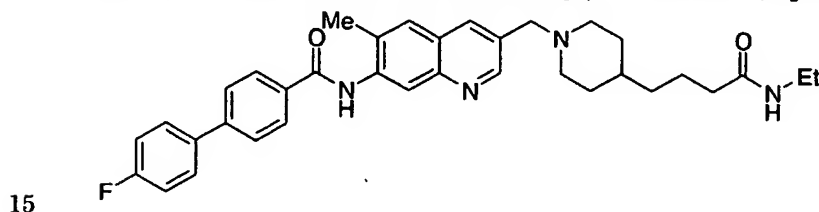
元素分析値 C₃₇H₄₃FN₄O₂ · 0.25H₂O として

10 計算値: C, 74.15; H, 7.32; N, 9.34.

実験値: C, 74.18; H, 7.38; N, 9.28.

実施例261

N-[3-({4-[4-(エチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例64で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.14 (5H, m), 1.47 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.97 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.82 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.62 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.82 (5H, m), 8.09 (2H, s), 8.13 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.15 (1H, s).

融点: 240℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

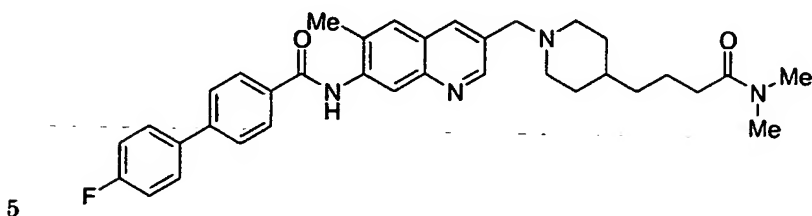
元素分析値 C₃₅H₃₉FN₄O₂ として

25 計算値: C, 74.18; H, 6.94; N, 9.89.

実験値: C, 74.42; H, 6.92; N, 9.66.

実施例 262

N-[3-({4-[4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.17 (5H, m), 1.47 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.23 (2H, t, $J = 7.45$ Hz), 2.46 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.82 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.82 (5H, m), 8.11 (4H, m), 8.76 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 10.12 (1H, s).

融点: 194°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

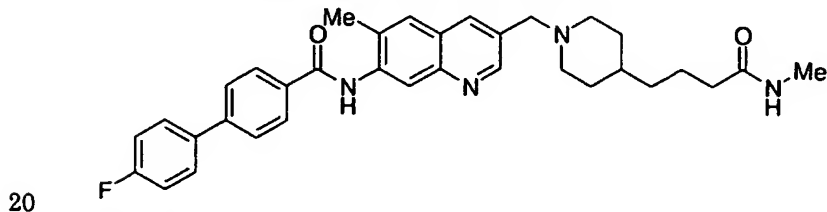
元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_4\text{O}_2$ として

15 計算値: C, 74.18; H, 6.94; N, 9.89.

実験値: C, 73.64; H, 6.97; N, 9.65.

実施例 263

4'-フルオロ-N-[6-メチル-3-({4-[4-(メチルアミノ)-4-オキソブチル]-1-ピペリジニル}メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

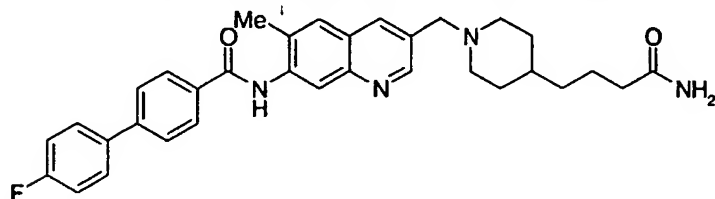
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.15 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.99 (4H,

m), 2.47 (3H, s), 2.54 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.83 (2H, m), 3.63 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.83 (5H, m), 8.10 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.13 (3H, m), 8.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.14 (1H, s).

融点: 223℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 実施例 264

N-(3-{[4-(4-アミノ-4-オキソブチル)-1-ピペリジニル]メチル}-6-メチル-7-キノリニル)-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フル
10 ルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の
操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (5H, m), 1.49 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.99 (4H,
m), 2.48 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.64 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.21 (1H,
s), 7.36 (2H, m), 7.83 (5H, m), 8.13 (4H, m), 8.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz),
15 10.13 (1H, s).

融点: 228℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

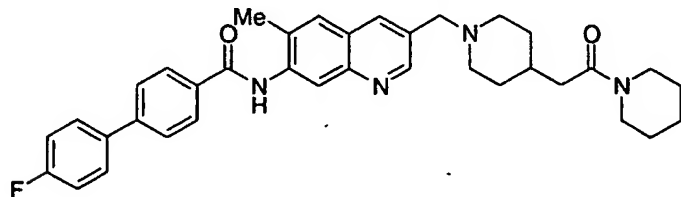
元素分析値 C₃₃H₃₅FN₄O₂ · 0.4H₂O として

計算値: C, 72.61; H, 6.61; N, 10.26.

実験値: C, 72.70; H, 6.71; N, 10.20.

20 実施例 265

4'-フルオロ-N-[6-メチル-3-({4-[2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-1-
ピペリジニル}メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フ

ルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.22 (2H, m), 1.40 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.64 (3H, m), 1.99 (2H, m), 2.22 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.48 (3H, s),
 5 2.82 (2H, d, J = 9.8 Hz), 3.39 (4H, m), 3.64 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.84 (5H, m), 8.11 (2H, s), 8.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.78 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.13 (1H, s).

融点：216℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

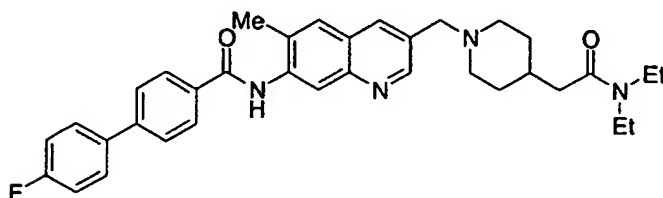
元素分析値 C₃₆H₃₉FN₄O₂として

10 計算値：C, 74.71; H, 6.79; N, 9.68.

実験値：C, 74.26; H, 6.73; N, 9.46.

実施例266

N-[3-({4-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
 15 ミド



参考例64で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.21 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.72 (1H, s), 1.98 (2H, m), 2.17 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.47 (3H, s), 2.81 (2H, m), 3.25 (4H, m), 3.63 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.83 (5H, m), 8.10 (2H, s), 8.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.76 (1H, d, J = 1.7 Hz), 10.11 (1H, s).

25 融点：197℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

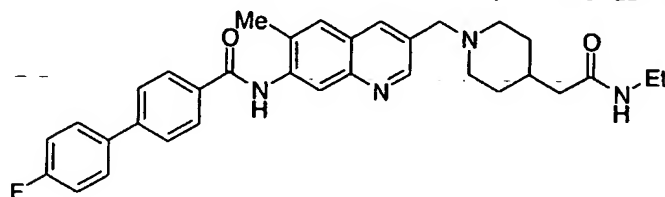
元素分析値 C₃₅H₃₉FN₄O₂として

計算値: C, 74.18; H, 6.94; N, 9.89.

実験値: C, 73.50; H, 6.87; N, 9.52.

実施例 267

- 5 N-[3-({4-[2-(エチルアミノ)-2-オキシエチル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.17 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.64 (1H, m), 1.97 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.62 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.81 (5H, m), 8.07 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.13 (2H, m), 8.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.13 (1H, s).

- 15 融点: 251°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

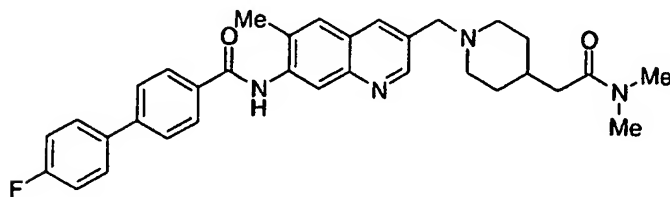
元素分析値 $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{FN}_4\text{O}_2$ として

計算値: C, 73.58; H, 6.55; N, 10.40.

実験値: C, 73.65; H, 6.76; N, 10.11.

実施例 268

- 20 N-[3-({4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フ

ルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (2H, m), 1.66 (3H, m), 1.98 (2H, m), 2.20 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.47 (3H, s), 2.81 (5H, m), 2.94 (3H, s), 3.63 (2H, s),
5 7.35 (2H, m), 7.83 (5H, m), 8.10 (2H, s), 8.12 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.77 (1H, s), 10.12 (1H, s).

融点: 219°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

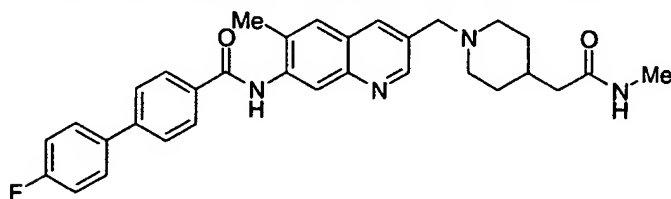
元素分析値 C₃₃H₃₅FN₄O₂ · 0.5H₂O として

計算値: C, 72.37; H, 6.62; N, 10.22.

10 実験値: C, 72.64; H, 6.51; N, 9.98.

実施例269

4'-フルオロ-N-[6-メチル-3-({4-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-1-ペリジニル}メチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15 参考例64で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.97 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.53 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.80 (2H, m), 3.62 (2H, s),
20 7.34 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.82 (5H, m), 8.07 (1H, s), 8.12 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.13 (1H, s).

融点: 243°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

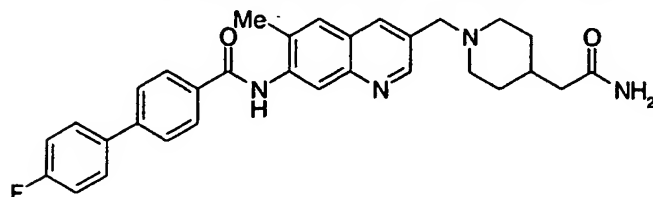
元素分析値 C₃₂H₃₃FN₄O₂ として

計算値: C, 73.26; H, 6.34; N, 10.68.

25 実験値: C, 73.47; H, 6.40; N, 10.40.

実施例270

N-(3-{[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-ピペリジニル]メチル}-6-メチル-7-キノリニル)-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 6 4 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (2H, m), 1.63 (3H, m), 1.96 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.81 (2H, m), 3.62 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.34 (2H, m), 7.82 (5H, m), 8.07 (1H, s), 8.13 (3H, m), 8.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.13 (1H, s).

融点: 249℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

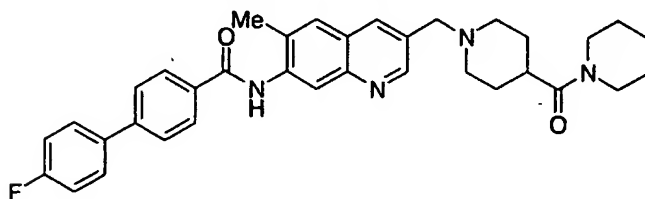
元素分析値 C₃₁H₃₁FN₄O₂として

計算値: C, 72.92; H, 6.12; N, 10.97.

実験値: C, 72.91; H, 6.43; N, 10.66.

15 実施例 2 7 1

4'-フルオロ-N-(6-メチル-3-{[4-(1-ピペリジニルカルボニル)-1-ピペリジニル]メチル}-7-キノリニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 6 4 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.39 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.58 (6H, m), 2.07 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.53 (1H, m), 2.86 (2H, m), 3.40 (4H, m), 3.66 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.83 (5H, m), 8.12 (4H, m), 8.77 (1H, s), 10.12 (1H,

s).

融点：250℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

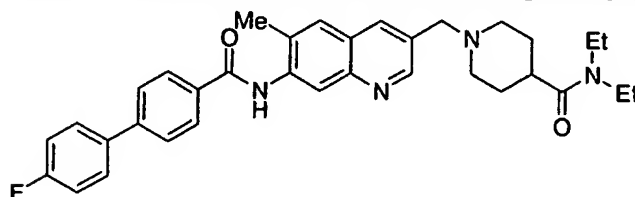
元素分析値 $C_{35}H_{37}FN_4O_2$ として

計算値：C, 74.44; H, 6.60; N, 9.92.

5 実験値：C, 74.13; H, 6.51; N, 9.79.

実施例 272

N,N-ジエチル-1-[(7-[(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]-6-メチル-3-キノリニル)メチル]ピペリジン-4-カルボキサミド



- 10 参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.09 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.61 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.51 (1H, m), 2.87 (2H, m), 3.23 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.30 (4H, m), 3.66 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.83 (5H, m), 8.12 (4H, m), 8.77 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 10.12 (1H, s).

15

融点：203℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

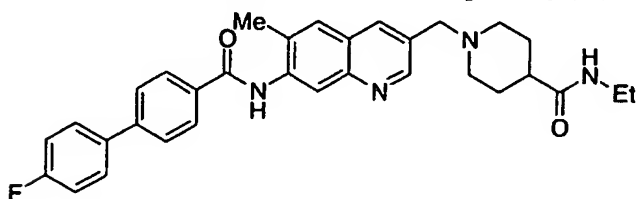
元素分析値 $C_{32}H_{33}FN_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

計算値：C, 73.29; H, 6.78; N, 10.05.

20 実験値：C, 73.26; H, 6.97; N, 9.94.

実施例 273

N-エチル-1-[(7-[(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ)-6-メチル-3-キノリニル)メチル]ピペリジン-4-カルボキサミド



参考例 6 4 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フル
 ルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の
 操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.61 (4H, m), 1.97 (2H,
 5 m), 2.04 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.86 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.63 (2H,
 s), 7.34 (2H, m), 7.70 (1H, m), 7.81 (5H, m), 8.08 (1H, s), 8.13 (3H,
 m), 8.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.13 (1H, s).

融点: 254℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

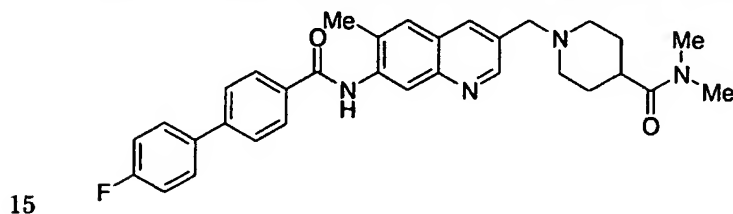
元素分析値 C₃₂H₃₃FN₄O₂ として

10 計算値: C, 73.26; H, 6.34; N, 10.68.

実験値: C, 73.46; H, 6.64; N, 10.17.

実施例 2 7 4

1-[(7-[(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ)-6-メ
 チル-3-キノリニル)メチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド



参考例 6 4 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フル
 ルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の
 操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.59 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.54 (1H,
 20 m), 2.78 (3H, s), 2.87 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.34 (2H,
 m), 7.83 (5H, m), 8.11 (4H, m), 8.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.12 (1H,
 s).

融点: 229℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

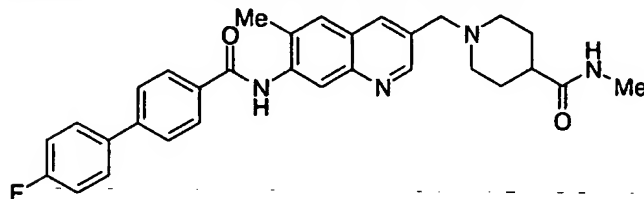
元素分析値 C₃₂H₃₃FN₄O₂ として

25 計算値: C, 73.26; H, 6.34; N, 10.68.

実験値: C, 72.89; H, 6.54; N, 10.38.

実施例 275

1-[(7-[(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ)-6-メチル-3-キノリニル)メチル]-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド



- 5 参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.60 (4H, m), 1.97 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.54 (3H, m), 2.85 (2H, m), 3.63 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.83 (5H, m), 8.12 (4H, m), 8.75 (1H, s), 10.13 (1H, s).

融点：257℃（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

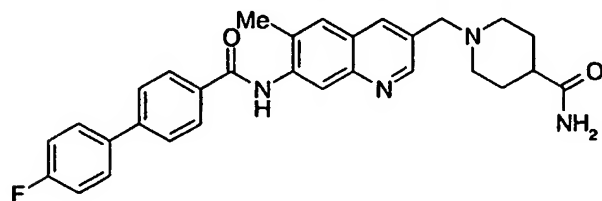
元素分析値 C₃₁H₃₁FN₄O₂として

計算値：C, 72.92; H, 6.12; N, 10.97.

実験値：C, 73.10; H, 6.08; N, 10.82.

15 実施例 276

1-[(7-[(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ)-6-メチル-3-キノリニル)メチル]ピペリジン-4-カルボキサミド



- 20 参考例 64 で得られた N-[3-(クロロメチル)-6-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.58 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.64 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.34 (2H, m), 7.82 (5H, m), 8.12 (4H, m), 8.76 (1H, d, J = 2.0 Hz),

10.12 (1H, s).

融点: 265℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

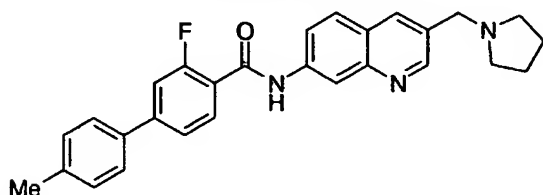
元素分析値 $C_{30}H_{29}FN_4O_2 \cdot H_2O$ として

計算値: C, 70.02; H, 6.07; N, 10.88.

5 実験値: C, 69.66; H, 6.01; N, 10.59.

実施例 277

3-フルオロ-4'-メチル-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 実施例 84 で得られた 4-プロモ-2-フルオロ-N-[3-(ピロリジン-1-イルメチル)キノリン-7-イル]ベンズアミドを用いて実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.72 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.75 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (4H, m), 7.80 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.54 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.76 (1H, s).

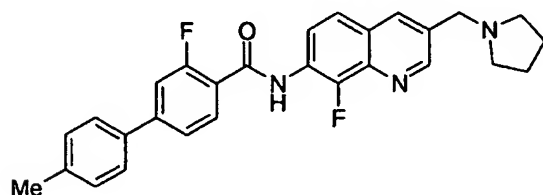
15

融点: 173℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 440 [M+H]⁺

実施例 278

20 3-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 76 で得られた 4-プロモ-2-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作

を行うことにより、表題化合物を得た。

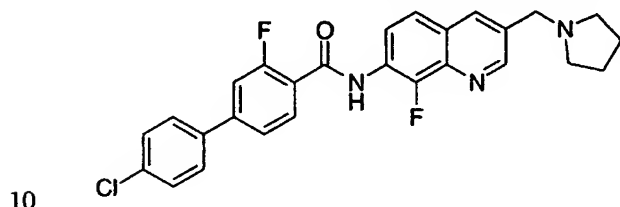
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.73 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (4H, m), 7.85 (2H, m), 8.01 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.47 (1H, s).

5 融点: 173 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 279

4'-クロロ-3-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 76 で得られた 4-プロモ-2-フルオロ-N-[8-フルオロ-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

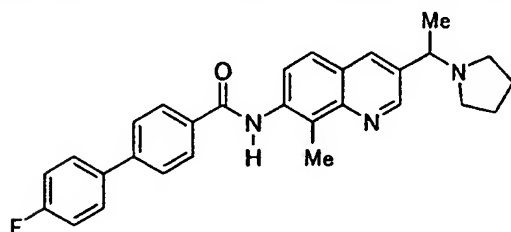
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.74 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.59 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (6H, m), 8.01 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.53 (1H, s).

融点: 208 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 280

20 4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-[1-(1-ピロリジニル)エチル]-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 59 で得られた N-[3-(1-クロロエチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-

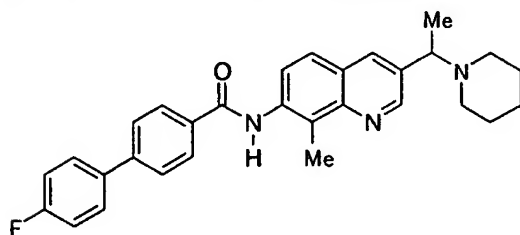
フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.45 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.62-1.83 (4H, m), 2.26-2.72 (7H, m), 3.49 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.28-7.42 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74-7.92 (5H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.29 (1H, s).

融点 : 179-182 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例281

4'-フルオロ-N-{8-メチル-3-[1-(1-ピペリジニル)エチル]-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



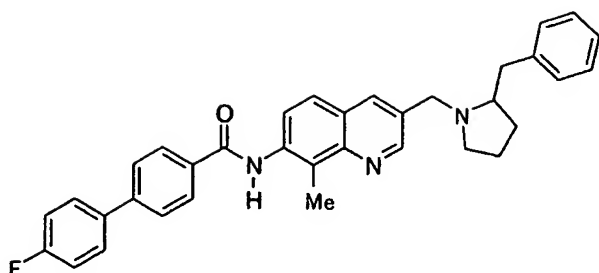
参考例59で得られたN-[3-(1-クロロエチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27-1.62 (9H, m), 2.26-2.46 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.76 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.27-7.42 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.77-7.90 (5H, m), 8.10-8.21 (3H, m), 8.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.29 (1H, s).

融点 : 168-170 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

20 実施例282

N-{3-[(2-ベンジル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

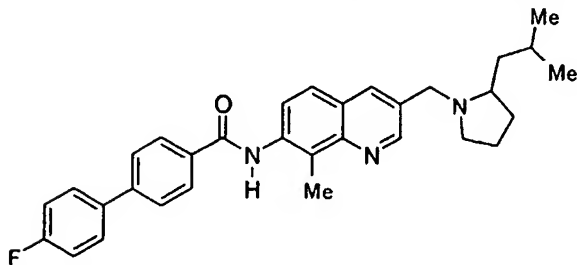
- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.43-1.80 (4H, m), 2.13-2.33 (1H, m), 2.45-2.92 (6H, m), 3.00-3.17 (1H, m), 3.50 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.30 (1H, d, J = 13.6 Hz), 7.12-7.45 (7H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74-7.92 (5H, m), 8.10-8.25 (3H, m), 8.90 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.28 (1H, s).

融点 : 172-174 °C (結晶化溶媒 : イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

10

実施例 2 8 3

4'-フルオロ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 参考例 5 2 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 4 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

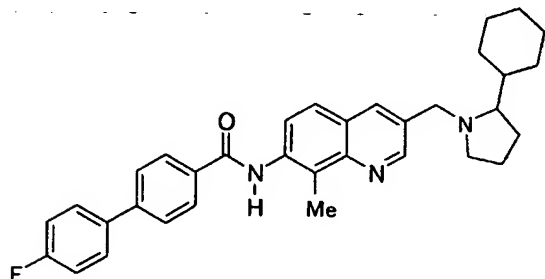
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.93 (6H, t like, J = ca. 5.7 Hz), 1.18-1.73 (7H, m), 1.86-2.22 (2H, m), 2.62-2.92 (4H, m), ca. 3.36 (1H, d, J = 13.9 Hz),
20 4.20 (1H, d, J = 13.9 Hz), 7.25-7.40 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73-7.92 (5H, m), 8.08-8.23 (3H, m), 8.86 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.27

(1H, s).

融点： 193-196 °C (結晶化溶媒： イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 284

- 5 N-[3-[(2-シクロヘキシル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



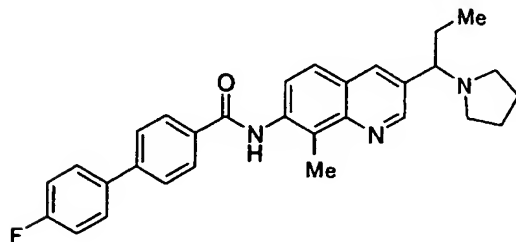
- 10 参考例 52 で得られた N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 42 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90-1.35 (6H, m), 1.50-2.50 (11H, m), 2.78-2.97 (4H, m), 3.34 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 13.6 Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.57-7.78 (5H, m), 7.98-8.10 (4H, m), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.94 (1H, d, J = 1.8 Hz).

- 15 融点： 204-205 °C (結晶化溶媒： イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 285

4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-[1-(1-ピロリジニル)プロピル]-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20

参考例 61 で得られた N-[3-(1-クロロプロピル)-8-メチル-7-キノリニル]

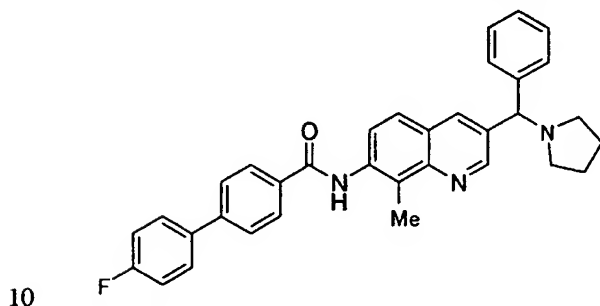
ル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例42と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.67 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.60-2.75 (13H, m), ca. 3.35 (1H, br), 7.26-7.43 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72-7.91
5 (5H, m), 8.05-8.26 (3H, m), 8.87 (1H, s), 10.30 (1H, s).

融点: 188-191 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例286

4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-[フェニル(1-ピロリジニル)メチル]-7-キノリ
ニル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



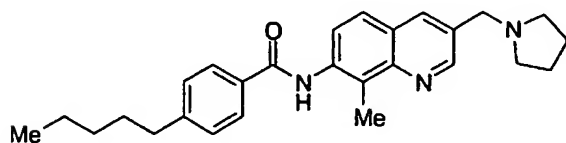
参考例63で得られた N-[3-[クロロ(フェニル)メチル]-8-メチル-7-キノリ
ニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例4
2と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82 (4H, br), 2.49 (4H, br), 2.79 (3H, s), 4.41 (1H,
15 s), 7.10-7.35 (5H, m), 7.47-7.77 (7H, m), 7.93-8.09 (3H, m), 8.16 (1H,
d, J = 1.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.05 (1H, d, J = 1.8 Hz).

融点: 192-195 °C (結晶化溶媒: イソプロパノール-ジイソプロピルエー
テル)

実施例287

20 N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-ペンチルベンズ
アミド



実施例93で得た 4-ブロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ

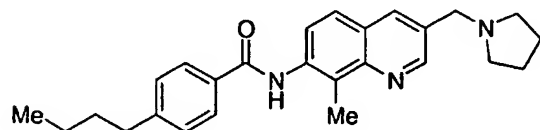
リニル]ベンズアミドを用いて、参考例4および実施例1と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.91 (3H, m), 1.35 (4H, m), 1.67 (2H, m), 1.81 (4H, dt, J = 6.6, 3.3 Hz), 2.57 (4H, m), 2.69 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.95 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.0 Hz).

融点: 121℃ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例288

4-ブチル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



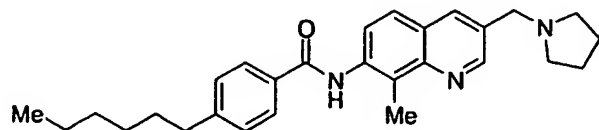
実施例93で得た4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例4および実施例1と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.81 (4H, ddd, J = 6.8, 3.3, 3.1 Hz), 2.57 (4H, m), 2.70 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.95 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.2 Hz).

融点: 131℃ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例289

4-ヘキシル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



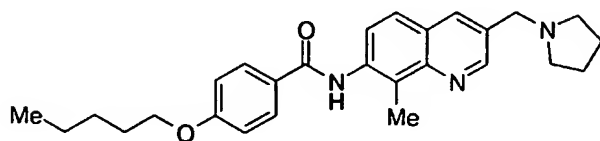
実施例93で得た4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ

リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次
行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, m), 1.33 (6H, m), 1.63 (2H, m), 1.80 (4H,
m), 2.56 (4H, m), 2.69 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.32 (2H,
5 d, J=8.0Hz), 7.70 (1H, d, J=9.1Hz), 7.86 (2H, d, J=8.0Hz), 7.95 (1H,
s), 8.06 (1H, d, J=2.2Hz), 8.25 (1H, d, J=9.1Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).
融点: 116℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 290

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(ペンチルオキ
シ)ベンズアミド
10



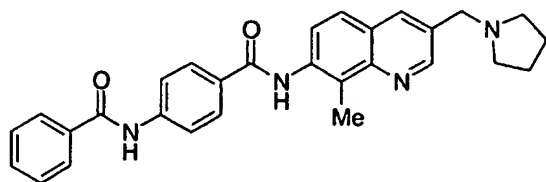
実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次
行うことにより、表題化合物を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J=7.0Hz), 1.42 (4H, m), 1.82 (6H, m),
2.56 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.03 (2H, t, J=6.6Hz), 6.99
(2H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (3H, m), 8.06 (1H, d,
J=2.2Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 155℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

20 実施例 291

4-(ベンゾイルアミノ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリ
ニル]ベンズアミド



25 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次

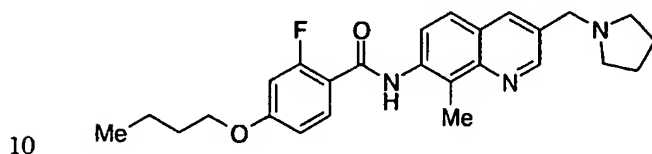
行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.74 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.59 (4H, m), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 7.98 (4H, m), 8.06 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=1.7Hz), 8.87 (1H, d, J=2.2Hz), 10.14 (1H, s), 10.53 (1H, s).

融点: 242℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 292

4-ブトキシ-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



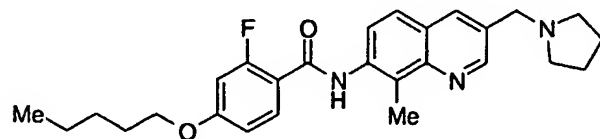
実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.51 (2H, m), 1.80 (6H, m), 2.55 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.03 (2H, t, J=6.6Hz), 6.70 (1H, dd, J=14.5, 2.3Hz), 6.84 (1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 7.68 (1H, d, J=9.0Hz), 8.04 (1H, d, J=2.0Hz), 8.17 (1H, t, J=9.2Hz), 8.35 (1H, d, J=9.0Hz), 8.63 (1H, d, J=17.3Hz), 8.87 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 138℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

20 実施例 293

2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(ペンチルオキシ)ベンズアミド



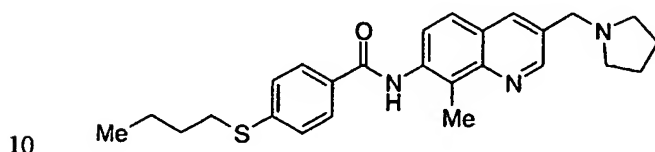
25 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, m), 1.42 (4H, m), 1.81 (6H, m), 2.55 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 6.70 (1H, dd, J=14.7, 2.4Hz), 6.84 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.68 (1H, d, J=9.0Hz), 8.04 (1H, d, J=2.2Hz), 8.17 (1H, m), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.63 (1H, d, J=16.9Hz), 8.87 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 143℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 294

4-(ブチルチオ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



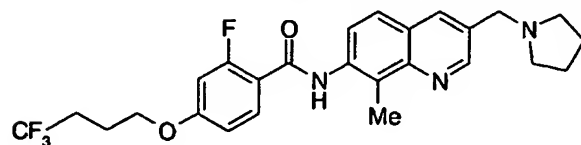
実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, t, J=7.1Hz), 1.48 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.81 (4H, m), 2.55 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.80 (2H, s), 7.37 (2H, d, J=8.4Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz), 7.92 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 147℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

20 実施例 295

2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)ベンズアミド



25 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次

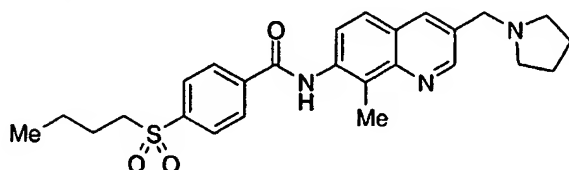
行うことにより、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80 (4H, m), 2.10 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.56 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.09 (2H t, J=6.0Hz,), 6.71 (1H, dd, J=14.5, 2.4Hz), 6.85 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.69 (1H, d, J=9.2Hz,), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz), 8.20 (1H, t, J=9.2Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz), 8.63 (1H, d, J=16.9Hz,), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 148℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 296

- 4-(ブチルスルホニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



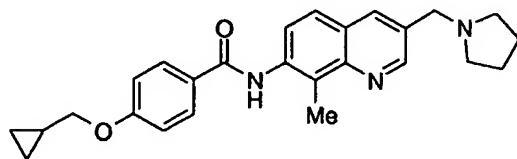
実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (3H, t, J=7.3Hz), 1.38 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.81 (4H, m), 2.56 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.81 (2H, s), 7.72 (1H, d, J=8.4Hz), 8.07 (7H, m), 8.90 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 210℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 297

- 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



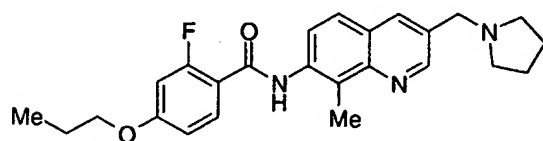
- 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.39 (2H, m), 0.69 (2H, m), 1.30 (1H, m), 1.81 (4H, m), 2.56 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.88 (2H, d, J=6.8Hz), 7.00 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.90 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=2.0Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0Hz).

5 融点: 168℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 298

2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-プロポキシベンズアミド



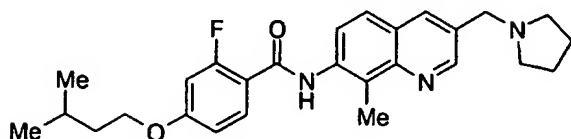
10 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, t, J=7.3Hz), 1.83 (6H, m), 2.55 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t, J=6.6Hz), 6.70 (1H, dd, J=14.4, 2.4Hz), 6.84 (1H, dd, J=9.0, 2.2Hz), 7.68 (1H, d, J=8.8Hz), 8.04 (1H, d, J=1.7Hz), 8.17 (1H, t, J=9.3Hz), 8.35 (1H, d, J=9.0Hz), 8.63 (1H, d, J=17.3Hz), 8.87 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 146℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 299

20 2-フルオロ-4-(3-メチルブトキシ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



25 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

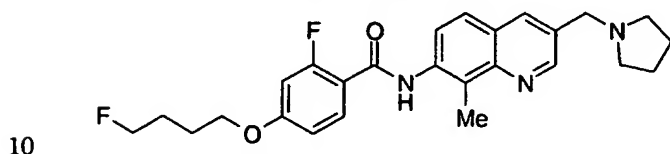
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (6H, d, J=6.6Hz), 1.71 (2H, q, J=6.8Hz), 1.80

(4H, m), 1.84 (1H, m), 2.55 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=6.6Hz), 6.70 (1H, dd, J=14.7, 2.4Hz), 6.84 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.68 (1H, d, J=8.8Hz), 8.04 (1H, d, J=2.2Hz), 8.17 (1H, t, J=9.2Hz), 8.35 (1H, d, J=9.0Hz), 8.63 (1H, d, J=16.9Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0Hz).

融点: 131℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 300

2-フルオロ-4-(4-フルオロブトキシ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



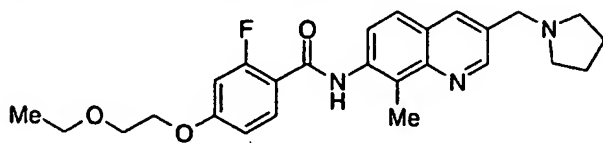
実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.81 (4H, m), 1.98 (4H, m), 2.56 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.09 (2H, m), 4.47 (1H, t, J=5.6Hz), 4.62 (1H, t, J=4.8Hz), 6.71 (1H, dd, J=14.7, 2.4Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz), 8.19 (1H, t, J=9.4Hz), 8.36 (1H, d, J=9.3Hz), 8.64 (1H, d, J=17.1Hz), 8.88 (1H, d, J=2.0Hz).

融点: 140℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

20 実施例 301

4-(2-エトキシエトキシ)-2-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



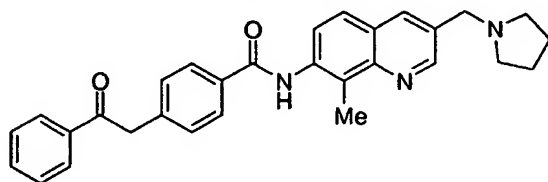
実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J=7.0Hz), 1.81 (4H, m), 2.56 (4H, m),
2.82 (3H, s), 3.62 (2H, q, J=7.0Hz), 3.80 (2H, s), 3.83 (2H, m), 4.20
(2H, m), 6.76 (1H, dd, J=14.2, 2.2Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.9, 2.6Hz), 7.69
(1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz), 8.18 (1H, m), 8.36 (1H, d,
5 J=8.8Hz), 8.64 (1H, d, J=16.6Hz), 8.88 (1H, d, J=2.4Hz).

融点: 132℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 302

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ベンズアミド



10

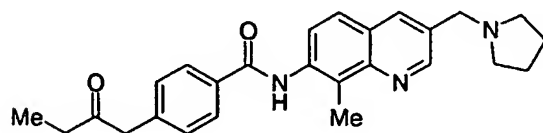
実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次
行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.81 (4H, m), 2.55 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.80 (2H,
15 s), 4.39 (2H, s), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.48 (2H, m), 7.58 (1H, m),
7.68 (1H, d, J=9.0Hz), 7.91 (3H, m), 8.02 (3H, m), 8.22 (1H, d, J=9.0Hz),
8.87 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 187℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 303

20 N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(2-オキソプロチ
ル)ベンズアミド



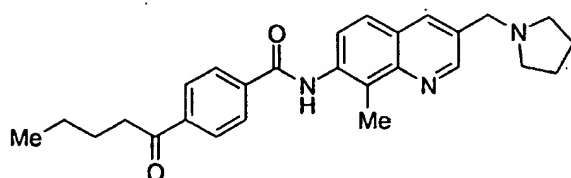
実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次
25 行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (3H, t, J=7.3Hz), 1.80 (4H, m), 2.55 (6H, m), 2.80 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.80 (2H, s), 7.35 (2H, d, J=8.1Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (3H, d, J=8.1Hz), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz), 8.22 (1H, d, J=9.0Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

5 融点: 157℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 304

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-ペンタノイルベンズアミド



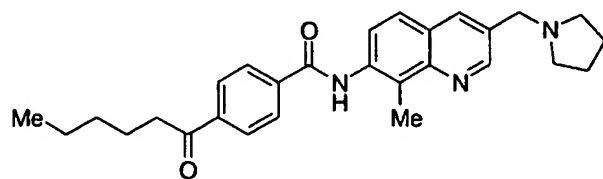
10 実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 1.42 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.81 (4H, m), 2.56 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.80 (2H, s),
15 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (6H, m), 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 180℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 305

20 4-ヘキサノイル-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



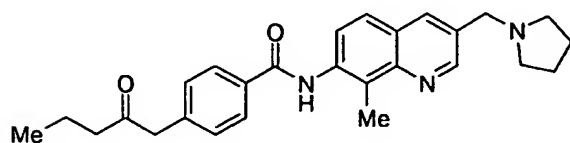
実施例 93 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, m), 1.39 (4H, m), 1.82 (6H, m), 2.57 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.82 (2H, s), 7.72 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.09 (5H, m), 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

5 融点: 175℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 306

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(2-オキソペンチル)ベンズアミド



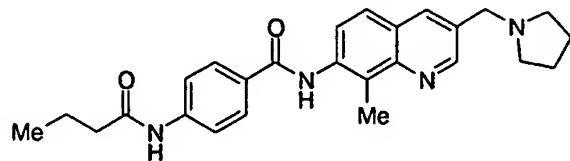
10 実施例 93 で得た 4-ブロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.63 (2H, m), 1.81 (4H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.57 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.36 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.91 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.89 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

融点: 139-140℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 307

20 4-(ブチリルアミノ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



実施例 93 で得た 4-ブロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

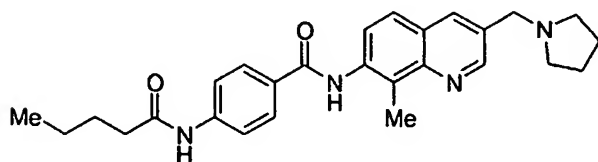
25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.80 (6H, m), 2.39 (2H, t,

J=7.5Hz), 2.57 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.31 (1H, s), 7.72 (3H, m), 7.93 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=2.0Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 8.88 (1H, d, J=2.0Hz).

融点: 192-194℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 実施例 308

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(ペンタノイルアミド)



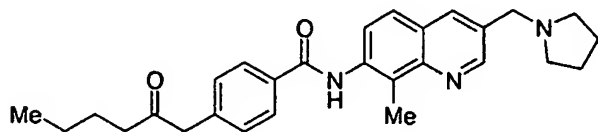
10 実施例 93 で得た 4-ブロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J=7.2Hz), 1.44 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.81 (4H, m), 2.41 (2H, m), 2.57 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.69 (3H, m), 7.92 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz), 8.21
15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.88 (1H, d, J=2.4Hz).

融点: 206-207℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 309

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(2-オキソヘキシル)ベンズアミド



20 実施例 93 で得た 4-ブロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

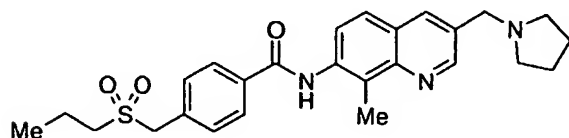
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t, J=7.3Hz), 1.30 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.81 (4H, m), 2.50 (2H, t, J=7.3Hz), 2.57 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.79
25

(2H, s), 3.81 (2H, s), 7.35 (2H, d, J=8.3Hz), 7.70 (1H, d, J=9.0Hz), 7.92 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 156℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 実施例 3 1 0

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-[(プロピルスルホニル)メチル]ベンズアミド



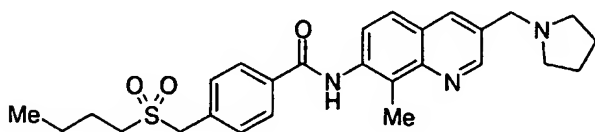
実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
10 リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次
行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (3H, t, J=7.5Hz), 1.88 (6H, m), 2.57 (4H, m),
2.82 (3H, s), 2.86 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.30 (2H, s), 7.58 (2H, d,
J=8.4Hz), 7.71 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=2.2Hz),
15 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.90 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 191℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 1 1

4-[(ブチルスルホニル)メチル]-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミド



20

実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次
行うことにより、表題化合物を得た。

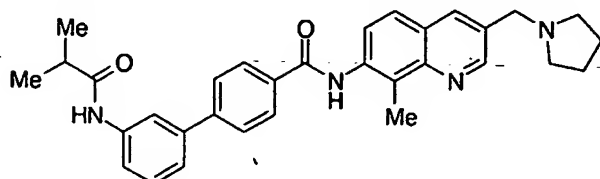
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.46 (2H, m), 1.83 (6H, m),
25 2.56 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.89 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.31 (2H, s),
7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 7.72 (1H, d, J=9.2Hz), 8.00 (3H, m), 8.07 (1H,

d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.91 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

融点: 199℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 1 2

3'-(イソブチリルアミノ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
5 リニル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド



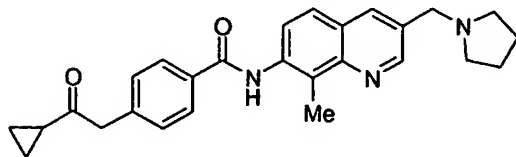
実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次
行うことにより、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.82 (4H, m), 2.57 (5H, m),
2.84 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.43 (1H, t,
 $J=7.6\text{Hz}$), 7.51 (1H, ddd, $J=7.8, 1.9, 1.7\text{Hz}$), 7.74 (3H, m), 7.95 (1H,
s), 8.01 (3H, m), 8.08 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.91
(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

15 融点: 152-155℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 1 3

4-(2-シクロプロピル-2-オキシエチル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメ
チル)-7-キノリニル]ベンズアミド



20 実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次
行うことにより、表題化合物を得た。

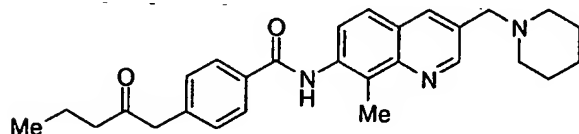
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.89 (4H, m), 1.88 (4H, m), 2.02 (1H, m), 2.66 (4H,
m), 2.69 (3H, s), 3.57 (2H, s), 4.02 (2H, s), 7.39 (2H, dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$),

7.73 (1H, d, J=9.0Hz), 7.91 (1H, d, J=8.6Hz), 7.99 (2H, dd, J=8.6, 2.2Hz), 8.65 (1H, m), 9.09 (1H, m), 10.29 (1H, s).

融点: 200-201°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 1 4

- 5 N-[8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(2-オキソペンチル)ベンズアミド



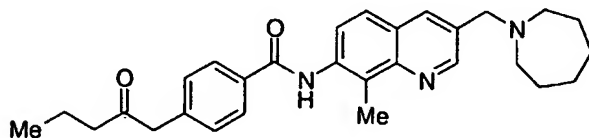
参考例 5 0 で得られた 8-メチル-3-(1-ピペリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 1.45 (2H, m), 1.61 (6H, m), 2.45 (4H, m), 2.48 (2H, t, J=7.3Hz), 2.81 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.79 (2H, s); 7.35 (2H, d, J=8.3Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (2H, dt, J=8.4, 1.9Hz), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=2.2Hz), 8.22 (1H, d, J=9.0Hz), 8.88 (1H, d, J=2.0Hz).

- 15 融点: 164-165°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 1 5

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-(2-オキソペンチル)ベンズアミド



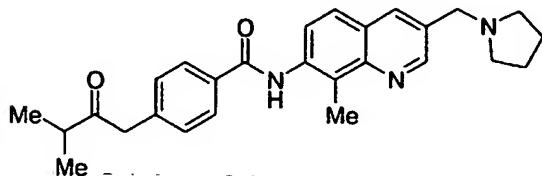
- 20 参考例 5 1 で得られた 3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 1.63 (10H, m), 2.48 (2H, t, J=7.3Hz), 2.65 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.35 (2H, d, J=8.3Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=2.0Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 8.92 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 136-137°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 1 6

4-(3-メチル-2-オキソブチル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



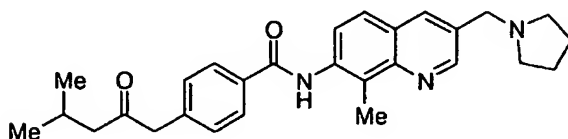
- 5 実施例 9 3 で得た 4-プロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (6H, d, J=6.8Hz), 1.81 (4H, m), 2.57 (4H, m), 2.77 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.81 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.34 (2H, d, J=8.3Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (2H, dt, J=8.4, 1.9Hz), 7.97 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz), 8.21 (1H, d, J=9.0Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 146-147°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 1 7

- 15 4-(4-メチル-2-オキソペンチル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



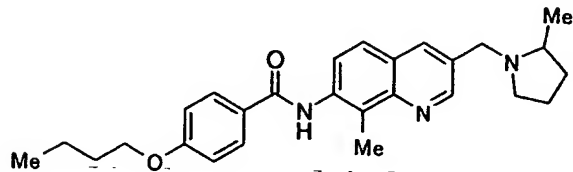
- 20 実施例 9 3 で得た 4-プロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (6H, d, J=6.6Hz), 1.81 (4H, m), 2.17 (1H, m), 2.38 (2H, d, J=6.8Hz), 2.57 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.81 (2H, s), 7.34 (2H, d, J=8.3Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (2H, dt, J=8.4, 1.9Hz), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

- 25 融点: 153°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 1 8

4-ブトキシ-N-[8-メチル-3-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]-7-キノリニル}ベンズアミド



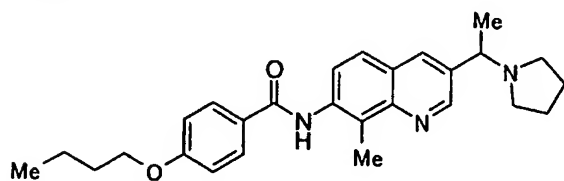
- 5 参考例 4 9 で得られた 4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩を用いて、参考例 3、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.38-2.28 (9H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.85-3.03 (1H, m), 3.38 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.20 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87-7.97 (3H, m), 8.07 (1H, br), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.2 Hz).

融点: 153-156°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

15 実施例 3 1 9

4-ブトキシ-N-[8-メチル-3-[1-(1-ピロリジニル)エチル]-7-キノリニル}ベンズアミド



- 20 参考例 5 9 で得られた N-[3-(1-クロロエチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例 3、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

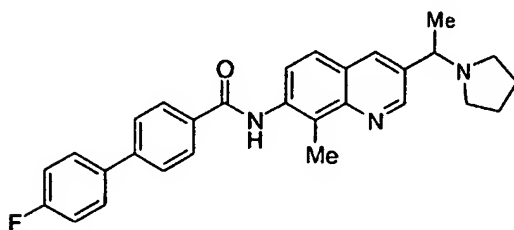
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42-1.92 (11H, m), 2.33-2.51 (2H, m), 2.53-2.70 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.44 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.9 Hz),

7.85-7.98 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.92 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

融点：136-139℃（結晶化溶媒：イソプロピルエーテル）

実施例 3 2 0

- 5 (+)-4'-フルオロ-N-{8-メチル-3-[1-(1-ピロリジニル)エチル]-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド および (-)-4'-フルオロ-N-{8-メチル-3-[1-(1-ピロリジニル)エチル]-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 実施例 2 8 0 で得られた 4'-フルオロ-N-{8-メチル-3-[1-(1-ピロリジニル)エチル]-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを、キラル H P L C を用いて分離して、表題化合物を得た。

H P L C 分取条件：カラム、ダイセル化学社製 CHIRALCEL OJ 50mmID×500mmL；移動相、ヘキサン/エタノール = 84/16；流速、60mL/min；温度、30℃；UV

- 15 検出、254nm。

光学純度分析条件：カラム、ダイセル化学社製 CHIRALCEL OJ 4.6mmID×250mmL；移動相、ヘキサン/エタノール = 85/15；流速、0.5mL/min；温度、30℃；UV 検出、254nm；旋光性検出、Shodex OR-2。

- 20 (+)-4'-フルオロ-N-{8-メチル-3-[1-(1-ピロリジニル)エチル]-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

融点：198-200℃（結晶化溶媒：イソプロピルエーテル）

分析条件での保持時間：37.0min

光学純度：>99.9%ee

- 25 旋光性：波長 470nm、ヘキサン/エタノール(85/15)溶媒で、(+)

(-)-4'-フルオロ-N-{8-メチル-3-[1-(1-ピロリジニル)エチル]-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

融点：198-200℃（結晶化溶媒：イソプロピルエーテル）

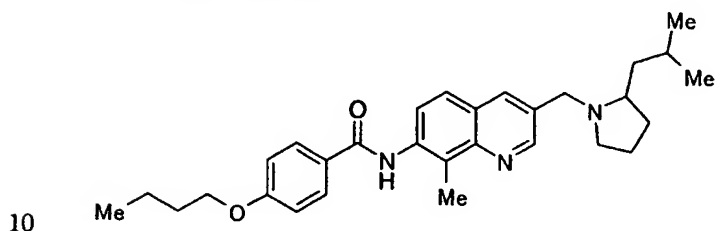
分析条件での保持時間：48.5min

5 光学純度：99.6%ee

旋光性：波長 470nm、ヘキサン/エタノール(85/15)溶媒で、(-)

実施例 3 2 1

4-ブトキシ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}ベンズアミド



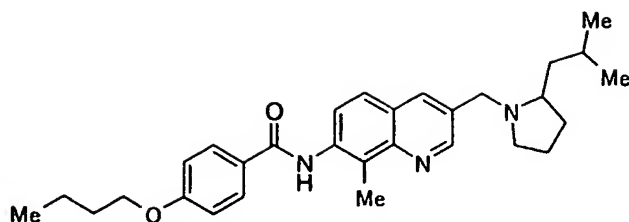
参考例 4 9 で得られた 4-ブromo-N-[3-(クロロメチル)-8-メチル-7-キノリニル]ベンズアミド 塩酸塩を用いて、参考例 3、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.83-1.08 (9H, m), 1.42-2.90 (16H, m), ca. 3.1 (1H, br), ca. 3.5 (1H, br), 4.06 (2H, t, J = 6.4 Hz), ca. 4.5 (1H, br), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.51 (1H, br), 8.90 (1H, d, J = 2.2 Hz).

融点：193-196℃（結晶化溶媒：イソプロパノール-イソプロピルエーテル）

20 実施例 3 2 2

(+)-4-ブトキシ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}ベンズアミド および (-)-4-ブトキシ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}ベンズアミド



実施例 3 2 1 で得られた 4-ブトキシ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}ベンズアミドを、キラル HPLC を用いて分離して、表題化合物を得た。

- 5 HPLC 分取条件：カラム、ダイセル化学社製 CHIRALCEL OJ 50mmID×500mmL；移動相、ヘキサン/エタノール = 92/8；流速、60mL/min；温度、30℃；UV 検出、254nm。

光学純度、旋光性分析条件：カラム、ダイセル化学社製 CHIRALCEL OJ 4.6mmID×250mmL；移動相、ヘキサン/エタノール = 95/5；流速、1.0mL/min；温度、

- 10 30℃；UV 検出、254nm；旋光性検出、Shodex OR-2。

(+)-4-ブトキシ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}ベンズアミド

融点：128-130℃（結晶化溶媒：イソプロピルエーテル）

- 15 分析条件での保持時間：20.7min

光学純度：99.9%ee

旋光性：波長 470nm、ヘキサン/エタノール(95/5)溶媒で、(+)

(-)-4-ブトキシ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}ベンズアミド

- 20

融点：128-130℃（結晶化溶媒：イソプロピルエーテル）

分析条件での保持時間：25.0min

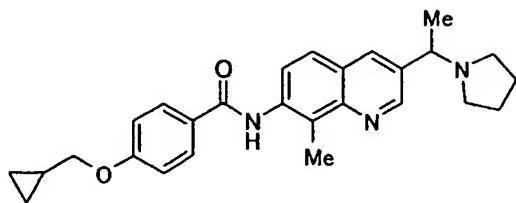
光学純度：99.8%ee

旋光性：波長 470nm、ヘキサン/エタノール(95/5)溶媒で、(-)

- 25 実施例 3 2 3

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-{8-メチル-3-[1-(1-ピロリジニル)エチ

ル]-7-キノリニル}ベンズアミド



参考例 59 で得られた N-[3-(1-クロロエチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例 3、参考例

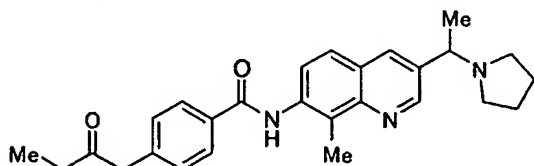
5 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.34-0.45 (2H, m), 0.63-0.76 (2H, m), 1.20-1.43 (1H, m), 1.51 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.60-1.90 (4H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.53-2.70 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.44 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.89 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.85-7.98 (3H, m), 8.06 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.2 Hz).

融点: 162-164°C (結晶化溶媒: イソプロピルエーテル)

実施例 3 2 4

15 N-[8-メチル-3-[1-(1-ピロリジニル)エチル]-7-キノリニル]-4-(2-オキソプロチル)ベンズアミド



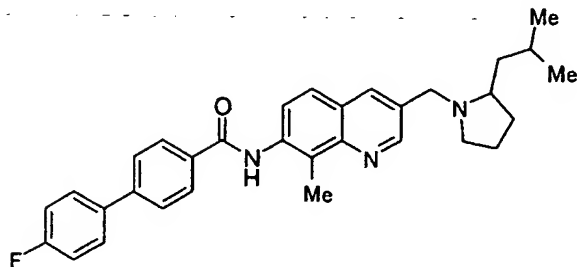
参考例 59 で得られた N-[3-(1-クロロエチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例 3、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.53 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.60-1.92 (4H, m), 2.35-2.74 (6H, m), 2.82 (3H, s), 3.46 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.81 (2H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.87-8.02 (3H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.2 Hz).

融点：123-127℃（結晶化溶媒：イソプロピルエーテル）

実施例 3 2 5

- (+)-4'-フルオロ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド および (-)-4'-フルオロ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 実施例 2 8 3 で得られた 4'-フルオロ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド を、キラル HPLC を用いて分離して表題化合物を得た。

HPLC 分取条件：カラム、ダイセル化学社製 CHIRALCEL OJ 50mmID×500mmL；移動相、ヘキサン/エタノール = 90/10；流速、60mL/min；温度、30℃；UV 検出、254nm。

- 光学純度、旋光性分析条件：カラム、ダイセル化学社製 CHIRALCEL OJ 4.6mmID ×250mmL；移動相、ヘキサン/エタノール = 85/15；流速、0.5mL/min；温度、30℃；UV 検出、254nm；旋光性検出、Shodex OR-2。

(+)-4'-フルオロ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

- 融点：192-194℃（結晶化溶媒：イソプロピルエーテル）

分析条件での保持時間：22.0min

光学純度：>99.9%ee

旋光性：波長 470nm、ヘキサン/エタノール(80/20)溶媒で、(+)

- (-)-4'-フルオロ-N-{3-[(2-イソブチル-1-ピロリジニル)メチル]-8-メチル

-7-キノリニル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

融点：192-194℃（結晶化溶媒：イソプロピルエーテル）

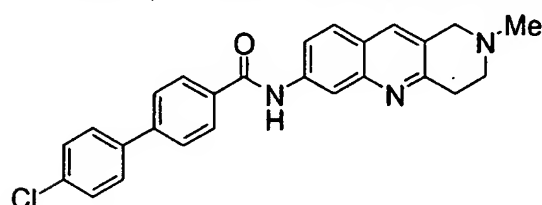
分析条件での保持時間：27.9min

光学純度：99.7%ee

- 5 旋光性：波長 470nm、ヘキサン/エタノール(80/20)溶媒で、(-)

実施例 3 2 6

4'-クロロ-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-7-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 10 参考例 6 5 で得られた 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.42 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.71 (2H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81-7.95 (7H, m), 8.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.47 (1H, s), 10.57 (1H, s).

- 15

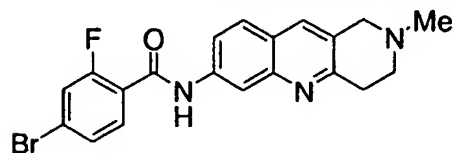
FABMS(pos) 428 [M+H]⁺

融点：>220 °C (decomp.)（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 3 2 7

4-ブロモ-2-フルオロ-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-7-イル)ベンズアミド

- 20

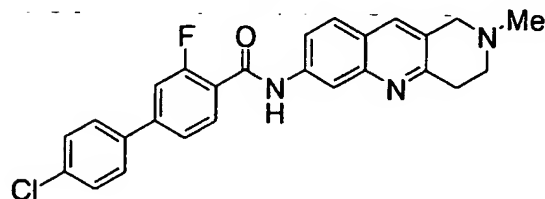


参考例 6 5 で得られた 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.41 (3H, s), 2.78 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.09 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.68 (2H, s), 7.58 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.66-7.85 (4H, m), 7.94 (1H, s), 8.37 (1H, s), 10.73 (1H, s).

実施例 3 2 8

- 5 4'-クロロ-3-フルオロ-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-7-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



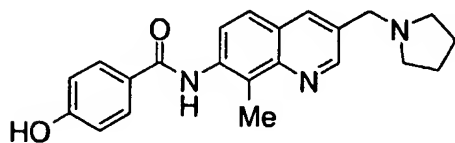
- 10 参考例 6 5 で得られた 2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.42 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.09 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.70 (2H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.67-7.85 (7H, m), 7.94 (1H, s), 8.40 (1H, s), 10.72 (1H, s).

FABMS(pos) 446 [M+H]⁺

- 15 融点: >220 °C (decomp.) (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)
実施例 3 2 9

4-ヒドロキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド



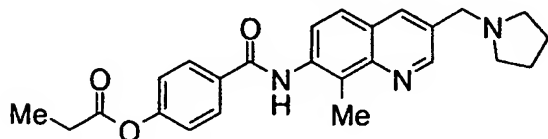
- 20 実施例 7 で得た N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アセトアミドを用いて、参考例 4 と同様の操作を順次行うことにより 8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニルアミンを油状物として得た。得られた油状物 (1.00g, 4.14mmol)、4-(クロロカルボニル)フェニル アセテート (905mg, 4.56mmol) およびトリエチルアミン (0.865ml, 6.22mmol) のテ
25 トラヒドロフラン (20ml) 溶液を 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加

え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）により精製した。得られた固体（1.24g, 3.07mmol）のテトラヒドロフラン（15ml）－メタノール（15ml）混合溶液に
 5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に1規定塩酸を加えて中和した。生じた沈殿物を水、イソプロパノール、イソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物（631mg）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.63 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.86 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.93 (1H, s), 10.08 (1H, s).

実施例 330

4-([8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アミノ)カルボニ
 15 ル)フェニル プロピオネート



実施例 329 で得られた 4-ヒドロキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.67 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.65 (5H, m), 3.81 (2H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.24 (1H, s).

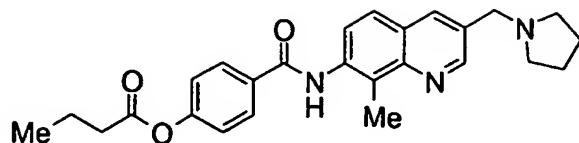
FABMS(pos) 418 [M+H]⁺

25 融点：146-147 °C（結晶化溶媒：酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 331

4-([8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]アミノ)カルボニ

ル)フェニル プチレート



実施例 3 2 9 で得られた 4-ヒドロキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

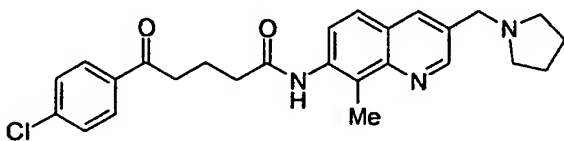
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.71 (6H, m), 2.50 (4H, m), 2.59-2.65 (5H, m), 3.81 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.09 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.24 (1H, s).

10 FABMS(pos) 432 [M+H]⁺

融点: 156-158 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 3 2

5-(4-クロロフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-5-オキソペンタンアミド



15

実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80 (4H, m), 2.22 (2H, m), 2.56 (6H, m), 2.73 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=6.71 Hz) 3.79 (2H, s), 7.42 (2H, d, J=8.55 Hz) 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (2H, d, J=8.55 Hz) 8.02 (1H, d, J=1.95 Hz) 8.06 (1H, d, J=9.0Hz), 8.85 (1H, d, J=1.71 Hz)

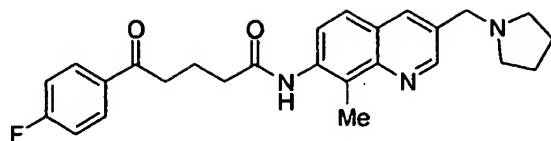
20

融点: 173-174°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 3 3

25 5-(4-フルオロフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-5-オキソペンタンアミド

310

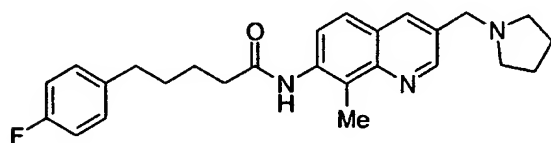


実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.57 (6H, m), 2.73 (3H, s), 3.15 (2H, t, $J=6.71$ Hz) 3.78 (2H, s), 7.12 (2H, t, $J=8.67$ Hz) 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.03 (4H, m), 8.85 (1H, d, $J=1.95$ Hz)
融点: 170-171°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 3 4

- 10 5-(4-フルオロフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ペンタンアミド



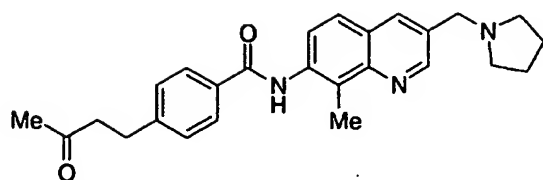
実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (2H, m), 1.88 (4H, m), 2.04 (3H, m), 2.50 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.67 (6H, m), 2.71 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.97 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.15 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J=1.9$ Hz).
20 融点: 137-138°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 3 5

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(3-オキソブチル)ベンズアミド

311



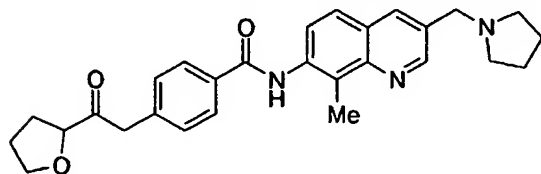
実施例 9 3 で得た 4-プロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.56 (4H, m), 2.80 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (2H, t, J=7.3Hz), 3.81 (2H, s), 7.34 (2H, d, J=8.1Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.87 (2H, ddd, J=8.2, 2.1, 1.9Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=2.2Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

- 10 融点: 106-108℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 3 6

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(2-オキソ-2-テトラヒドロフラン-2-イルエチル)ベンズアミド



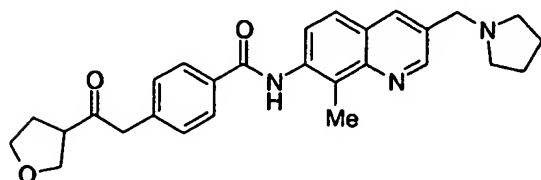
- 15 実施例 9 3 で得た 4-プロモ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82 (4H, m), 1.94 (3H, m), 2.20 (1H, m), 2.57 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.81 (2H, s), 3.95 (4H, m), 4.42 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=8.3Hz), 7.70 (1H, d, J=9.0Hz), 7.91 (2H, dt, J=8.4, 1.9Hz), 7.95 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=2.2Hz), 8.23 (1H, d, J=9.0Hz), 8.88 (1H, d, J=2.4Hz).

融点: 102℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 3 7

N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4-(2-オキソ-2-テトラヒドロフラン-3-イルエチル)ベンズアミド



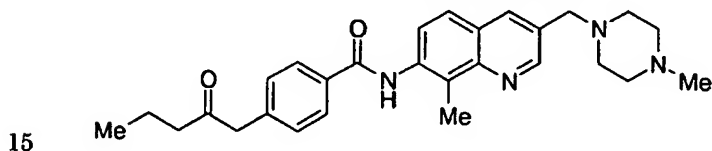
実施例 9 3 で得た 4-ブromo-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノ
5 リニル]ベンズアミドを用いて、参考例 4 および実施例 1 と同様の操作を順次
行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.82 (4H, m), 2.12 (2H, m), 2.57 (4H, m), 2.82 (3H,
s), 3.82 (2H, s), 3.85 (6H, m), 3.88 (2H, s), 7.37 (2H, d, J=8.4Hz),
7.71 (1H, d, J=9.2Hz), 7.94 (2H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=2.2Hz),
10 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.90 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 142-143°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 3 3 8

N-{8-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-7-キノリニ
ル}-4-(2-オキソペンチル)ベンズアミド



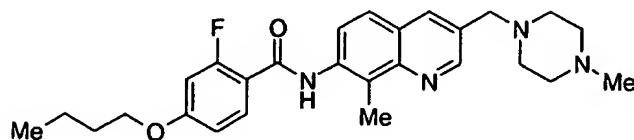
15 参考例 8 7 で得られた 8-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチ
ル]-7-キノリンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、
表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 1.61 (2H, m), 2.29 (3H, s),
20 2.48 (2H, t, J=7.3Hz), 2.51 (8H, m), 2.81 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.79
(2H, s), 7.36 (2H, d, J=8.1Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.92 (2H, d,
J=8.1Hz), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=2.0Hz), 8.24 (1H, d, J=9.0Hz),
8.89 (1H, d, J=2.0Hz).

融点: 177°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

25 実施例 3 3 9

4-ブトキシ-2-フルオロ-N-{8-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-7-キノリニル}ベンズアミド



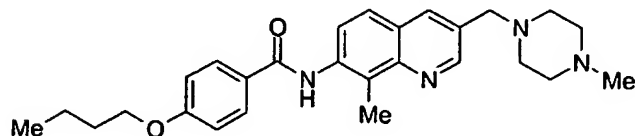
参考例 87 で得られた 8-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-7-キノリンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.52 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.51 (8H, m), 2.82 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.04 (2H, t, J=6.5Hz), 6.71 (1H, dd, J=14.7, 2.2Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 8.01 (1H, d, J=2.2Hz), 8.18 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, d, J=17.6Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 155℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 340

4-ブトキシ-N-{8-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-7-キノリニル}ベンズアミド



参考例 87 で得られた 8-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-7-キノリンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

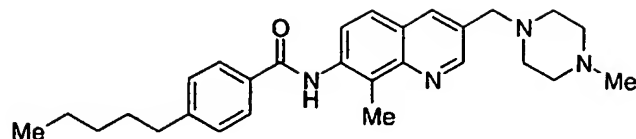
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 1.53 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.51 (8H, m), 2.81 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=6.5Hz), 7.00 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.90 (3H, m), 8.02 (1H, d, J=2.2Hz), 8.26 (1H, d, J=9.0Hz), 8.88 (1H, d, J=2.2Hz).

融点: 145℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 341

N-{8-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-7-キノリニル}-4-ペ

ンチルベンズアミド



参考例 87 で得られた 8-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-7-キノリンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、

5 表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, m), 1.34 (4H, m), 1.66 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.50 (8H, m), 2.70 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.69 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.87 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=2.2Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.89 (1H, d, J=2.2Hz).

10 融点: 128℃ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

製剤例 1

	(1) 実施例 8 で得られた化合物	50 mg
	(2) ラクトース	34 mg
	(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
15	(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
	(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
	計	120 mg

20 常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

参考例 1-1 ラット脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるラット SLC-1 受容体 cDNA の増幅

25 ラット脳由来 poly (A) ⁺RNA (クローンテック社) を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラ RNA PCR ver. 2 キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1 および 2 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅を行なった。

- 合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA 鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.25 mM dNTPs、5 pfu (ストラタジーン社) DNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファで、総反応量は 50 μ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94 $^{\circ}$ C・60 秒の加熱の後、94 $^{\circ}$ C・60 秒、60 $^{\circ}$ C・30 秒、72 $^{\circ}$ C・150 秒のサイクルを 35 回繰り返し、最後に 72 $^{\circ}$ C で 10 分間 10 反応させた。増幅産物の確認は、0.8% アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

参考例 1-2 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

- 参考例 1-1 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA 15 を回収した。PCR-ScriptTM Amp SK(+) クローニングキット (ストラタジーン社) の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK(+) へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) XL-1 20 Blue (ストラタジーン) に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体 *E. coli* XL-1 Blue/ラット SLC-1 を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社) を用いてプラスミド DNA 25 を調製した。調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた 3 クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラット

SLC-1 タンパク質（配列番号：3）をコードする cDNA 配列（Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650）の 5' 側に Sal I 認識配列が付加し、3' 側に Spe I 認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した（配列番号：4）。

5 参考例 1-3 ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の作製

参考例 1-2 で配列が確認されたラット脳由来の SLC-1 の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側に Sal I 認識配列が付加し、また 3' 側に Spe I 認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された E. coli のクローンより Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKK0-111H（Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載の pAKK01.11H と同一のベクタープラスミド）に加え、T4 ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKK0- SLC-1 を構築した。

pAKK0- SLC-1 で形質転換した E. coli DH5（トーヨーボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いて pAKK0- SLC-1 のプラスミド DNA を調製した。これを CellPect Transfection Kit（アマシャムファルマシアバイオテク社）を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr⁻細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。10% ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10% 透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくる SLC-1 発現 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンを選択した。

参考例 1-4 全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量の高い CHO/ SLC-1 細胞株の選択

参考例 1-3 で樹立された CHO/ SLC-1 株 56 クローン的全長ラット SLC-1

レセプター蛋白質 mRNA の発現量を Cytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテク社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 ^{35}S ラベルした配列番号: 5 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。mRNA 発現量の高い 3 クローンの中から、特にクローン番号 44 を主に用いた。

参考例 1-5 ヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来 cDNA library (SUPERSCRIPTM cDNA Library; GIBCOBRL 社) を、Genetrapp^{er} cDNA positive selection system (GIBCOBRL 社) のマニュアルに従って、ファージ FI エンドヌクレアーゼを用いて、DNA に nick を入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ III で消化することにより、1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library を調製した。

Kolakowski Jr. ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号: 6 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092 の 1434-1451 に相当) の 3' 末端に biotin-14-dCTP を Terminal Deoxynucleotidyl Transferase を用いて付加し、biotin 化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library $4 \mu\text{g}$ を 95°C で 1 分保温した後、氷上で急冷し、biotin 化オリゴヌクレオチド 20 ng を加え、 37°C で 1 時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL 社) を用いて、biotin 化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした 1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA を単離し、Kolakowski Jr. らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) に基づいて作製した配列番号: 7 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092 の 1011-1028 に相当)

50ng をプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2 本鎖プラスミドとした。

参考例 1-6 単離したヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの塩基配列の決定

- 参考例 1-5 で得られたプラスミドを ELECTROMAX™DH10B™Cells にエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリン及び X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体 *E. coli*. DH10B/hSLC-1 を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミド DNA を精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号：8 に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号：9) は、Lakaye らの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220) において、ヒト SLC-1 の配列を含むヒト染色体 DNA 配列 (accession number: Z86090) をもとにしてラット SLC-1 から類推された配列として推定されていたヒト SLC-1 アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに 69 及び 64 アミノ酸上流に開始コドンである ATG が mRNA 上で存在することを示している。この配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 *Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8 を IFO に寄託した。

参考例 1-7 ヒト胎児脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるヒト SLC-1cDNA の増幅

- ジーントラップ法によりクローニングされたヒト SLC-1 DNA 配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号：10 および 11 の合成 DNA プライマーと配列番号：12 および 13 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅 DNA をヒト SLC-1 (S) と、後者の増幅 DNA をヒト SLC-1 (L) と命名した。合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I

の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。ヒト SLC-1 (S) 増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1 DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60 秒の加熱の後、94℃・60 秒、57℃・60 秒、72℃・150 秒のサイクルを 25 回繰り返す、最後に 72℃・10 分保温した。また、ヒト SLC-1 (L) 増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1 DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60 秒の加熱の後、94℃・60 秒、60℃・60 秒、72℃・3 分のサイクルを 25 回繰り返す、最後に 72℃・10 分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

参考例 1 - 8 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1 - 7 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。PCR-Script™ Amp SK (') クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK (') へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell（トーヨーボー）に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒト SLC-1 (S) の形質転換体 *E. coli* DH5 α /hSLC-1 (S) とヒト SLC-1 (L) の形質転換体 *E. coli* DH5 α /hSLC-1 (L) を得た。個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミド DNA

を調製した。調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号：10 および 11 の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列 (配列番号：14) およびヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号：12 および 13 の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列 (配列番号：15) にそれぞれ一致した。

10 参考例 1-9 ヒト SLC-1 (S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1 (L) 発現 CHO 細胞の作製

参考例 1-8 で配列が確認されたヒト SLC-1 (S) と、ヒト SLC-1 (L) が導入されたプラスミドによって形質転換された *E. coli* のクローンより Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKK0-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載の pAKK01.11H と同一のベクタープラスミド) に加え、T4 ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKK0-hSLC-1 (S) と pAKK0-hSLC-1 (L) を構築した。

pAKK0-hSLC-1 (S) および pAKK0-hSLC-1 (L) で形質転換した *E. coli* DH5 α (トローボー) を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いて pAKK0-hSLC-1 (S) と pAKK0-hSLC-1 (L) のプラスミド DNA を調製した。これを CellPect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテック社) を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。10% ウシ胎児血清を含

む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10% 透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒト SLC-1 (S) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンおよび、ヒト SLC-1 (L) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 61 クローンを選択した。

参考例 1-10 ヒト SLC-1 (S) およびヒト SLC-1 (L) mRNA の発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

参考例 1-9 で樹立された CHO/hSLC-1 (S) 株 56 クローンおよび CHO/hSLC-1 (L) 株 61 クローンの mRNA の発現量を Cytostar T Plate (アマシヤムファルマシアバイオテク社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1 (S) 株および CHO/hSLC-1 (L) 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10% ホルマリンによって細胞を固定した。各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 ^{35}S ラベルした配列番号: 16 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。mRNA 発現量の高い 7 クローンの中から、特にクローン番号 57 を主に用いた。

20

実験例 1 被験化合物の GTP γ S バインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例 1-10 で得られたヒト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 57 および参考例 1-4 で得られたラット SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 44 を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸) を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラット SLC-1 発現 CHO 細胞 (1×10^8 個) を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー (10 mM NaHCO_3 、5 mM EDTA、pH 7.5) を 10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400 \times g で 15 分間遠心して得られた上清をさ

25

らに 100,000×g で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100 mM NaCl、1 μM GDP (グアノシン 5' - ニリン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1mg/ml

5 ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×g で 1 時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml のアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80° C で保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロ

10 ピレン製の 96 穴プレートに、アッセイバッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分 171 μl を分注した後、DMSO 溶液で希釈した 3×10⁻¹⁰M MCH 2 μl、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 μl、および [³⁵S]-Guanosine5' -(γ-thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 μl を、それぞれ添加した(細胞膜終濃度: 20 μg/ml、[³⁵S]-Guanosine5' -(γ-thio)triphosphate 終濃度:

15 0.33nM)。この反応液を 25℃で 1 時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50mM Tris-HCl 緩衝液 pH7.5) 300 μl で 3 回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを 50 ml 添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率(%)=(化合物と MCH を添加したときの放射活性-DMSO 溶液を

20 添加したときの放射活性) / (MCH を添加したときの放射活性-DMSO 溶液を添加したときの放射活性) × 100 として、結合阻害率(%) から化合物の IC₅₀ 値を算出した。

結果を以下に示す。

25	化合物番号 阻害活性 (IC ₅₀ 値: nM)
	実施例 8 6

実験例 2 強制水泳試験 (forced swim test) による抗うつ作用の評価

SD(Sprague Dawley)ラット(7 週齢、オス、体重 233.3-266.9 g、日本クレアより購入)を用いて強制水泳試験を行うことにより本発明化合物の抗うつ

作用を評価した。

まず、実施例 19 の化合物の 0.5%メチルセルロース懸濁液を SD ラット (n=10) に経口投与 (化合物投与量 : 3mg/kg 体重) した。投与 30 分後に、ラットを、水道水 (水温 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$) (深さ 30cm) の入ったプレキシグラス (Plexiglass)

- 5 (商品名、Rohm & Haas 社製、米国) 製の筒 (直径 21cm, 高さ 50cm) に入れた。その後 5 分間のラットの不動時間 (Immobility) を、デジタルビデオカメラを用いて計測した。

また、化合物を含まない 0.5%メチルセルロース懸濁液を SD ラット (n=10) に経口投与後、上記と同様にして強制水泳試験を行い、これを対照群とした。

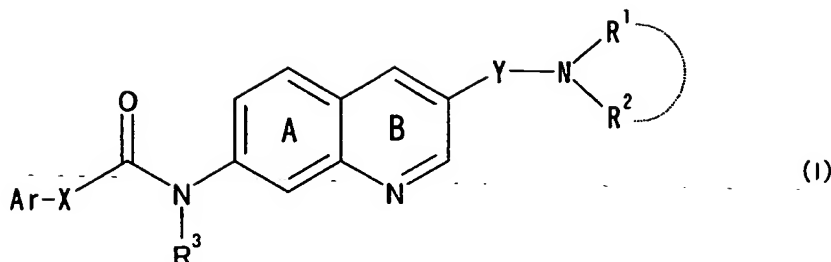
- 10 その結果、化合物投与群および対照群におけるラットの不動時間 (秒) (平均値 \pm 標準偏差) は、それぞれ、 15.93 ± 5.62 および 30.86 ± 8.71 であり、化合物投与群における不動時間が短縮されていた。すなわち、本発明化合物が優れた抗うつ作用を有することが明らかとなった。

15 産業上の利用可能性

本発明化合物は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 式



- 5 [式中、Ar は置換基を有していてもよい環状基を；
Xは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；
R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく；
- 10 Yは置換基を有していてもよい2価の炭化水素基（COを除く）を；
R³ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し；
環A および環B はさらに置換基を有していてもよい。また、環B がさらなる置換基を有するとき、該置換基は R¹ と結合して環を形成してもよい。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。
- 15 2. Xが結合手であり、環B がさらに有していてもよい置換基が R¹ と結合しない請求項1記載の化合物。
3. Ar が式：Ar²—Ar¹— (式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を、Ar² は置換基を有していてもよい芳香環基を示す) で示される基である請求項1記載の化合物。
- 20 4. Ar¹ で示される環状基がフェニル、5 または 6 員芳香族複素環基、または 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基である請求項3記載の化合物。
5. Ar² で示される芳香環基がフェニル、または 5 または 6 員芳香族複素環基である請求項3記載の化合物。
6. Xが結合手である請求項1記載の化合物。
- 25 7. R¹ と R² とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素

複素環を形成する請求項 1 記載の化合物。

8. 含窒素複素環がアゼチジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、1,3-チアゾリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたは 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンである請求項 7 記載の化合物。

9. Y が C₁₋₃アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

10. R³ が水素原子である請求項 1 記載の化合物。

11. 環 A および環 B がさらに有していてもよい置換基がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキルまたはハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルコキシである請求項 1 記載の化合物。

12. 4'-フルオロ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

- 15 N-[6-フルオロ-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

6-(4-メトキシフェニル)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ニコチンアミド；

3-フルオロ-4'-メトキシ-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

- 20 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-[8-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-7-キノリニル]ベンズアミド；

N-[3-(1-アゼパニルメチル)-8-メチル-7-キノリニル]-4-(2-オキソベンチル)ベンズアミド；またはこれらの塩である請求項 1 記載の化合物。

13. 請求項 1 記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

- 25 14. メラニン凝集ホルモン拮抗剤である請求項 13 記載の組成物。

15. メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項 13 記載の組成物。

16. 肥満症の予防・治療剤である請求項 13 記載の組成物。

17. 摂食抑制剤である請求項 13 記載の組成物。

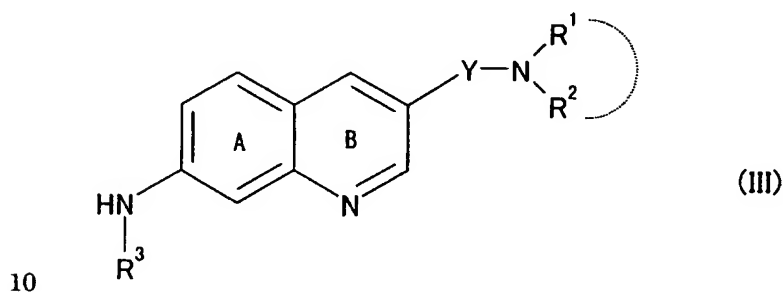
- 1 8. うつ病の予防・治療剤である請求項 1 3 記載の組成物。
- 1 9. 不安症の予防・治療剤である請求項 1 3 記載の組成物。
- 2 0. 請求項 1 記載の化合物と、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、関節炎治療薬、抗不安薬および抗うつ薬から選ばれる少なくとも 1 種以上とを組み合わせ
- 5 わせてなる医薬。
- 2 1. メラニン凝集ホルモン拮抗剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。
- 2 2. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン
- 10 凝集ホルモン受容体拮抗方法。
- 2 3. メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療薬を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。
- 2 4. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン
- 15 凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法。
- 2 5. 肥満症の予防・治療薬を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。
- 2 6. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の
- 20 予防または治療方法。
- 2 7. 摂食抑制剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。
- 2 8. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における摂食抑制
- 25 方法。
- 2 9. うつ病の予防・治療薬を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。
- 3 0. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるうつ病の

予防または治療方法。

3 1. 不安症の予防・治療薬を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

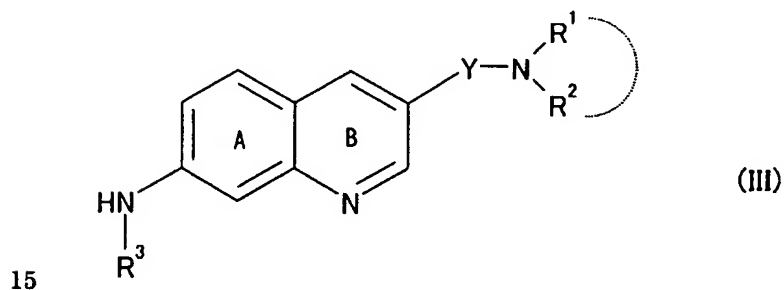
3 2. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における不安症の予防または治療方法。

3 3. 式： $\text{Ar}-\text{X}-\text{COOH}$ [式中、Ar および X は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそれらの反応性誘導体と、式



[式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物もしくはその塩とを反応させることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法。

3 4. 式



[式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Quinoline Compounds

<130> 2975W00P

<150> JP 2001-327924

<151> 2001-10-25

<150> JP 2002-163239

<151> 2002-06-04

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

gtcgacatgg atctgcaaac ctcttgctg tg 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

actagttcag gtgcctttgc ttctgtcct ct 32

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400> 3

Met	Asp	Leu	Gln	Thr	Ser	Leu	Leu	Ser	Thr	Gly	Pro	Asn	Ala	Ser	Asn
1				5					10					15	
Ile	Ser	Asp	Gly	Gln	Asp	Asn	Leu	Thr	Leu	Pro	Gly	Ser	Pro	Pro	Arg
			20					25					30		
Thr	Gly	Ser	Val	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	Met	Pro	Ser	Val	Phe	Gly
	35						40					45			
Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Val	Gly	Asn	Ser	Thr	Val	Ile	Phe	Ala
	50					55					60				
Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Ser	Asn	Val	Pro	Asp	Ile
65				70					75				80		
Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Gly	Met
			85						90				95		
Pro	Phe	Met	Ile	His	Gln	Leu	Met	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	His	Phe	Gly
	100							105					110		
Glu	Thr	Met	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	Met	Asp	Ala	Asn	Ser	Gln	Phe
	115						120					125			
Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	Met	Thr	Ile	Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala
	130					135					140				
Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg	Lys	Pro	Ser	Met	Ala
145				150					155				160		
Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser	Phe	Ile	Ser	Ile	Thr
			165						170				175		
Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe	Pro	Gly	Gly	Ala	Val
	180							185					190		
Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr	Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe
	195					200						205			
Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu	Pro	Phe	Val	Val	Ile
	210					215					220				

Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala

225 230 235 240

Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg

245 250 255

Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr

260 265 270

Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr

275 280 285

Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser

290 295 300

Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys

305 310 315 320

Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr

325 330 335

Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly

340 345 350

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400> 4

glcgacatgg atctgcaaac ctctgttgctg tccactggcc ccaatgccag caacatctcc 60

gatggccagg ataatctcac attgccgggg tcacctcttc gcacaggag tgtctcttac 120

alcaacatca ttatgcttc cgtgtttggt accatctgc tcttgggcat cgtgggaaac 180

tccacggica tctttgctgt ggtgaagaag tccaagctac actgggtgcag caacgtcccc 240

gacatcttca tcatcaacct ctctgtgggt gatctgtct tcttgcctgg catgcttctc 300

atgatccacc agctcatggg gaacggcgtc tggcaccttg gggaaacct gtgcaccttc 360

atcacagcca tggacgcca cagtcagttc actagcacct acaatctgac tgccaigacc 420

attgaccgct acitggccac cgtccacccc atctccicca ccaagtccg gaagccctcc 480
 atggccaccc tgggtatctg cctcctgtgg gcgtctccct lcatcaglat caccctgtg 540
 tggctctacg ccaggctcat tcccttccca ggggggtctg tgggctgtgg catccgcctg 600
 ccaaaccggg acactgacct ctactgggtc actctglacc agtttttccct ggccttggcc 660
 ctccgtttg tggtcattac cgccgcatac gtgaaaatac lacagcgcat gacgtcttcg 720
 glggccccag cctcccaacg cagcatccgg ctctggacaa agagggtgac ccgcacggcc 780
 attgccaatc gtctggctct ctttgtgtgc tgggcacccct actatgtgtc gcagctgacc 840
 cagctgtcca tcagccgccc gaccctcacg ttgtctact tglacaacgc ggccalcagc 900
 ttgggctatg ctaacagctg cctgaacccc ttgtgtlaca tagtgctctg tgagaccttt 960
 cgaaaacgct tgggtgtgtc agtgaagcct gcagcccagg ggcagctccg cacgggtcagc 1020
 aacgtcaga cagctgatga ggagaggaca gaaagcaaag gcacctgaac tagt 1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400> 5

gcgaauuggg uaccgggccc cccucgagg ucgacggauu cgauaagcuu gauaucgaau 60
 uccugcagcc cgggggaucc gcccacuagu ucaggugccu uugcuuucug uccucuccuc 120
 aucagcuguc ugagcguugc ugaccgugcg gagcugcccc ugggcugcag gcuucacuga 180
 caacaccaag cguuuucgaa agguucacac gagcacuaug uacacaaagg gguucaggca 240
 gcuguuagca uagcccaagc ug 262

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

caacagctgc ctcaaccc 18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

cctggatgac tgcctcct 18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400> 8

taggtgatgt cagtgggagc catgaagaag ggagtgggga gggcagttgg gcttggaggc 60
ggcagcggct gccaggctac ggaggaagac ccccttccca actgcggggc ttgcgctccg 120
ggacaagggtg gcaggcgcctg gaggcctgccg cagccctgcgt ggggtggaggg gagctcagct 180
cggttgtlggg agcaggcgac cggcacctggc tggatggacc tggaaacctc gctgtctccc 240
actggctccca acgccagcaa caccctctgt ggccccgata acctcacttc ggcaggatca 300
cctcctcgca cggggagcat ctctacatc aacatcalca tgccttcggt gtctggcacc 360
atctgccctc tgggcatcal cgggaactcc acggctatct tgcgggtcgt gaagaagtc 420
aagctgcact ggtgcaacaa cgtcccgac atcttcalca tcaacctctc ggtagtagat 480
ctctctttc tctlgggcat gcccttcatg atccaccagc tcatgggcaa tgggggtgtg 540
cactllgggg agaccaigtg caccctcatc acggccatgg atgccaatag tcagttcacc 600
agcacctaca tctgaccgc catggccatt gaccgtacc tggccactgt ccacccatc 660
tcttccacga agttccggaa gccctctgtg gccacccagg tgatctgcct cctgtggggc 720
ctctcttca tcagcatcac cctgtgtlgt cgtatgccca gactcatccc ctctccagga 780
ggtgcagttg gctgcggcat acgctgtccc aaccagaca ctgacctta ctggttcacc 840
ctgtaccagt ttttcttggc ctltgccctg cctlttgttg tcatcacagc cgtatcgtg 900
aggatccctg agcgcatgac gtcttcagtg gccccgcct cccagcgcag catccggctg 960

cggacaaaga gggtagaccg cacagccalc gccatcgtc tggcttctt tgtgtgtgg 1020
 gcacctact atgtgtlaca gctgaccag ttgtccatca gccgcccag cctcacctt 1080
 gtclacttat acaatgcggc catcagcttg ggctatgcca acagctgct caacctt 1140
 ggtlactcg tgcctgtga gacgttccgc aaacgttgg tctgtcggg gaagcctgca 1200
 gccaggggc agcttcgcg tgcagcaac gctcagacgg ctgacgagga gaggacagaa 1260
 agcaaaggca cctga 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400> 9

Met	Ser	Val	Gly	Ala	Met	Lys	Lys	Gly	Val	Gly	Arg	Ala	Val	Gly	Leu
1				5					10					15	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Cys	Gln	Ala	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Leu	Pro	Asn
				20					25					30	
Cys	Gly	Ala	Cys	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Gly	Arg	Arg	Trp	Arg	Leu	Pro
				35					40					45	
Gln	Pro	Ala	Trp	Val	Glu	Gly	Ser	Ser	Ala	Arg	Leu	Trp	Glu	Gln	Ala
				50					55					60	
Thr	Gly	Thr	Gly	Trp	Met	Asp	Leu	Glu	Ala	Ser	Leu	Leu	Pro	Thr	Gly
65					70					75				80	
Pro	Asn	Ala	Ser	Asn	Thr	Ser	Asp	Gly	Pro	Asp	Asn	Leu	Thr	Ser	Ala
				85						90				95	
Gly	Ser	Pro	Pro	Arg	Thr	Gly	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	Met
				100					105					110	
Pro	Ser	Val	Phe	Gly	Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Ile	Gly	Asn	Ser
				115					120					125	
Thr	Val	Ile	Phe	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Asn
				130					135					140	

Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu
 145 150 155 160
 Phe Leu Leu Gly Met Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly
 165 170 175
 Val Trp His Phe Gly Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp
 180 185 190
 Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Ala Ile
 195 200 205
 Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg
 210 215 220
 Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser
 225 230 235 240
 Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe
 245 250 255
 Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr
 260 265 270
 Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu
 275 280 285
 Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg Met
 290 295 300
 Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr
 305 310 315 320
 Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val
 325 330 335
 Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser
 340 345 350
 Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu
 355 360 365
 Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys

370 375 380
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln
385 390 395 400
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg
405 410 415
Thr Glu Ser Lys Gly Thr
420

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

gtcgacatgg acctggaagc ctgcctgctg c 31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 11

actagttcag gtgcctttgc ttctgtcct c 31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 12

agtcgacatg tcagtgaggag ccatgaagaa ggg 33

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 13

aactagtcca ggtagctttg ctttcgtccc tct 33

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400> 14

gtcgacatgg acctggaagc ctgcctgctg cccactggc ccaacgccag caacaccctt 60
gatggccccg ataacctcac ttccggcagga tcacctctc gcacggggag catctcctac 120
atcaacatca tcatgcttc ggtgttcggc accatctgcc tctggggcat catcgggaac 180
tccacggcca tcttcgctgt cgtgaagaag tccaagctgc actgggtgca caacgtcccc 240
gacatcttca tcatcaacct ctccgtagta gatctcctt tctctctggg catgcccctc 300
atgatccacc agctcatggg caatgggggtg tggcactttg gggagaccat gtgcacccctc 360
atcacggcca tggatgcca tagtcagttc accagcacct acatctgac cgccatggcc 420
attgaccgtt acctggccac tgtccacccc atctcttcca cgaagtccg gaagccctct 480
gtggccaccc tggtagctg cctcctgttg gccctctct tcatcagcat caccctctg 540
tggctgtatg ccagacatc ccccttccca ggaggtagc lgggctgcgg catagccctg 600
cccaaccag acactgacct ctactgggtc acctgtacc agtttttct ggctttggc 660
ctgctttttg tggatcac agccgcatc gtgaggatcc tgcagcgcat gacgtcttca 720
gtggcccccg cctcccagcg cagcatccgg ctgctggaaa agagggtgac ccgcacagcc 780
atcgccatct gtctggcttt ctttgtgtgc tgggcacct actatgtgt acagctgacc 840

cagttgtcca tcagccgcc gacccacacc ttgtgtact tatacaatgc ggccatcagc 900
ttgggclatg ccaacagctg cctcaacccc ttgtgtaca tctgtctctg tgagacgttc 960
cgcaaacgtt tggctctgtc ggtgaagcct gcagcccagg ggcagcttcg cgtgtcagc 1020
aacgttcaga cggctgacga ggagaggaca gaaagcaaag gcacctgaac tagt 1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400> 15

agtcgacatg tcagtgggag ccatgaagaa gggagtgggg agggcagttg ggcttggagg 60
cggcagcggc tggcaggcta cggaggaaga ccccttccc aactgcgggg ctgtcgtccc 120
gggacaaggt ggcaggcgtt ggaggctgcc gcagcctcgc tgggtggagg ggagctcagc 180
tcggttggg gagcaggcga ccggcacatg ctggaaggac ctggaagcct cgtgtcgtcc 240
cactggctccc aacgccagca acacctcga tggccccgat aacctacatt cggcaggatc 300
acctctcgc acggggagca tctctacat caacatcat atgcttcgg tgttcggcac 360
catctgcttc ctgggcalca tgggaacac cacggcatc ttgcggctcg tgaagaagtc 420
caagctgcac tgggtcaaca acgtccccga catcttcat atcaacctct cggtagtaga 480
tctctcttt ctcttgggca tggcctcat gatccaccag ctcatgggca atggggtgtg 540
gcacttggg gagaccatgt gcacctcat cacggccatg gatgccaata gtcagttcac 600
cagcacctac atctgaccg ccatggccat tgaccgtac ctggccacgt tccacccat 660
ctcttccag aagttccgga agcctctgt gccaccctg gtgatctgcc tctgtgggc 720
ctctctctc atcagcatca cccctgtgt gctgtatgcc agacatcat ccttcccagg 780
aggltcagtg ggctgcggca tacgctgcc caaccagac atgacctct atgggtcac 840
cctgtaccag ttttctcgg ccttggccct gcccttctgt gtcacacag ccgcatacgt 900
gaggatctg cagcgcatga cgtctcagt ggcctccgcc tccagcgca gcatccggct 960
gcggaacaag aggttgacc gcacagccat cgccatctgt ctggcttct ttgtgtctg 1020
ggcacctac tatgtctac agctgaccca gtgtccatc agccgccga ccttacctt 1080
tgtctactta tacaatggg ccatcagctt gggctatgcc aacagctgc tcaacccctt 1140
tgtgtacatc gtgtctgtg agacgttccg caaacgttg gtctgtcgg tgaagcctgc 1200

agcccagggg cagcttcgcg ctgtcagcaa cgttcagacg gctgacgagg agaggacaga 1260
aagcaaaggc acctgaacta gtt 1283

<210> 16

<211> 420

<212> RNA

<213> Human

<400> 16

caaaagcugg agcuccaccg cgguggcggc cgcucuagcc cacuaguuca ggugccuuug 60
cuuucugucc ucuccucguc agccgucuga gcguugcuga cagcgcgaag cugccccugg 120
gcugcaggcu ucaccgacag gaccaagcgu uugcggaacg ucucacagag cacgauguac 180
acaaaggggu ugaggcagcu guuggcauag cccaagcuga uggccgcauu guauaaguag 240
acaaagguga gggucgggcg gcugauggac aacuggguca gcuguagcac auaguagggu 300
gcccagcaca caaagaagac cagacagaug gcgauggcug ugcgggucac ccucuuuguc 360
cgcagccgga ugcugcgcug ggaggcgggg gccacugagg acgucaugcg cugcaggauc 420

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D215/38, 401/06, 401/12, 405/12, 409/12, 471/04, A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/5377, 31/55, A61P3/04, 5/04, 25/22, 25/24, 43/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D215/38, 401/06, 401/12, 405/12, 409/12, 471/04, A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/5377, 31/55, A61P3/04, 5/04, 25/22, 25/24, 43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 2502588 A1 (TROPONWERKE DINKLAGE & CO.), 29 July, 1976 (29.07.76), Full text (Family: none)	1, 2, 6-11, 13, 33, 34
X	WO 00/35924 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH), 22 June, 2000 (22.06.00), Example 9 & JP 2002-532505 A & EP 1140948 A1 & US 6136978 A	34
X	EP 325247 A1 (Kabushiki Kaisha Yakult Honsha), 26 July, 1989 (26.07.89), Example 20 & JP 01-186892 A & US 5061800 A & CA 1332414 A	34
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 January, 2003 (28.01.03)		Date of mailing of the international search report 18 February, 2003 (18.02.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11045

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 59-051287 A (Kabushiki Kaisha Yakult Honsha), 24 March, 1984 (24.03.84), Examples 2, 4 (Family: none)	34
P,X	WO 01/82925 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 08 November, 2001 (08.11.01), Full text & JP 2002-241274 A & AU 200152596 A	1-21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 34
A	WO 01/21577 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 29 March, 2001 (29.03.01), Full text & JP 2002-003370 A & EP 1218336 A2	1-21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 34
A	EP 1099701 A1 (Pfizer Products Inc.), 16 May, 2001 (16.05.01), Full text & JP 2001-139555 A & US 2002/132806 A1 & BR 2000005322 A	1-21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11045

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22, 24, 26, 28, 30, 32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 22, 24, 26, 28, 30 and 32 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/38, 401/06, 401/12, 405/12, 409/12, 471/04, A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/5377, 31/55, A61P3/04, 5/04, 25/22, 25/24, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/38, 401/06, 401/12, 405/12, 409/12, 471/04, A61K31/47, 31/4709, 31/496, 31/5377, 31/55, A61P3/04, 5/04, 25/22, 25/24, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	DE 2502588 A1 (TROPONWERKE DINKLAGE & CO.) 1976.07.29 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 6-11, 13, 33, 34
X	WO 00/35924 A1 (UNIVERSITY OF PITTSBURGH) 2000.06.22 実施例 9 &JP 2002-532505 A &EP 1140948 A1 &US 6136978 A	34

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.01.03

国際調査報告の発送日

18.02.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 325247 A1 (KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA) 1989.07.26 実施例 20 &JP 01-186892 A &US 5061800 A &CA 1332414 A	34
X	JP 59-051287 A (株式会社ヤクルト本社) 1984.03.24 実施例 2 及び 4 (ファミリーなし)	34
PX	WO 01/82925 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001.11.08 全文 &JP 2002-241274 A &AU 200152596 A	1-21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 34
A	WO 01/21577 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2001.03.29 全文 &JP 2002-003370 A &EP 1218336 A2	1-21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 34
A	EP 1099701 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2001.05.16 全文 &JP 2001-139555 A &US 2002/132806 A1 &BR 2000005322 A	1-21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 34

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/11045

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22, 24, 26, 28, 30, 32 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 22, 24, 26, 28, 30及び32は手術又は治療による人体の処置方法及び断方法であり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。